

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ВНУТРЕННЕМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ**© Конопля А.А.<sup>1</sup>, Иванова О.Ю.<sup>2</sup>, Быстрова Н.А.<sup>3</sup>, Телегина О.В.<sup>2</sup><sup>1</sup> Кафедра акушерства и гинекологии ФПО, <sup>2</sup> кафедра акушерства и гинекологии, <sup>3</sup> кафедра биологической химии Курского государственного медицинского университета, Курск  
E-mail: [kanabis@nm.ru](mailto:kanabis@nm.ru)

У пациенток с внутренним эндометриозом (аденомиозом) на момент поступления в стационар на системном и местном уровнях выявлено повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов, снижение факторов антиоксидантной защиты. В сыворотке крови установлено повышение содержания  $\alpha_2$ -макроглобулина, стабильных метаболитов оксида азота, С-реактивного белка и снижение уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина. В мембране эритроцитов определено существенное снижение содержания глицеро- и сфингофосфолипидов, эфиров холестерина, моно- и диглицеролов и повышение уровня лизофосфатидилхолина, свободного холестерина, триацилглицеролов, свободных жирных кислот. Определена недостаточная эффективность применения комплексного стандартного лечения в коррекции нарушений метаболического статуса.

**Ключевые слова:** аденомиоз, метаболические нарушения, перекисное окисление липидов.

**CLINICAL-LABORATORY EFFICIENCY OF STANDARDS OF RENDERING MEDICAL CARE IN INTERNAL ENDOMETRIOSIS***Konoplya A.A.<sup>1</sup>, Ivanova O.Yu.<sup>2</sup>, Bystrova N.A.<sup>3</sup>, Teleghina O.V.<sup>2</sup>*<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology of FPE, <sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology,<sup>3</sup> Department of Biochemistry of Kursk State Medical University, Kursk

Patients with internal endometriosis (adenomyosis) at the time of being hospitalized were revealed an increase in concentration of lipid peroxidation products and reduction in antioxidative protection factors at the systemic and local levels. The blood serum revealed an increase in  $\alpha_2$ -macroglobuline, stable nitrogen oxide metabolites, and C-reactive protein and decrease in  $\alpha_1$ -antitripsine level. The essential reduction of glycerol- and sphingophospholipids, cholesterol ethers, mono- and diglycerols and increase in the level of lysophosphatidylcholine, free cholesterol, triacylglycerol, free fatty acids were determined in membrane of erythrocytes. Inefficiency of complex standard treatment in correction of the metabolic status disturbances was established.

**Keywords:** adenomyosis, metabolic disturbances, peroxidation of lipids.

Эндометриоз является заболеванием, оказывающим влияние на качество жизни, здоровье и репродукцию огромного количества социально активных женщин. Практически у каждой 10 женщины репродуктивного периода имеются симптомы данного заболевания, проявляющиеся явлениями дисменореи, нарушением менструального цикла, диспареунией и бесплодием. Существуют три клинически отличные формы заболевания: эндометриозные импланты на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз), кисты яичников (эндометриомы) и солидные образования сложной структуры, включающие наряду с эндометриозной тканью жировую и мышечно-фиброзную ткани; каждая из трех форм может обладать или не обладать тенденцией к инфильтративному росту [6, 16]. Все три формы эндометриоза могут быть вариантами одного патологического процесса или характеризоваться различными механизмами развития, однако их общими гистологическими характеристиками являются: (1) присутствие эндометриальных стромальных и эпителиальных клеток; (2) персистирующие кровоизлияния в очаге

и (3) признаки воспаления [1, 6, 16]. Ключевые патогенетические звенья эндометриоза тесно взаимосвязаны и, помимо, ретроградной менструации включают: чрезмерную локальную продукцию эстрогенов, резистентность к прогестерону, воспаление и неоангиогенез, что не позволяет ингибировать патологический процесс на начальных стадиях и объясняет инфильтративный рост, инвазию в окружающие ткани с последующей их деструкцией и распространение поражений [1, 2, 3]. Длительное и прогрессирующее течение эндометриоза определяют как медицинское, так и социальное значение этой патологии, патогенез которой, несмотря на многочисленные исследования, утверждения и предположения, хранит еще множество загадок [1, 3, 28, 29]. Согласно данным многих исследователей [7, 8, 12], состояние перекисного окисления липидов, факторов антиоксидантной защиты, структурно-функциональные изменения в эритроцитах являются звеньями одной цепи каскада патофизиологических реакций в условиях различной патологии. Немногочисленность таких данных в условиях гинеколо-

гической патологии предопределяет целесообразность их детального изучения [12, 13, 16].

Исходя из этого, целью исследования стало установление у пациенток с внутренним эндометриозом (аденомиозом – АМ) состояния процессов перекисидации липидов, антиоксидантной защиты, метаболического статуса эритроцитов и эффективности традиционной фармакотерапии в коррекции нарушенных показателей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 46 пациенток с верифицированной диффузной формой аденомиоза I–II степени [1, 2], подтвержденной клиническими и инструментальными (ультразвуковое и гистероскопическое исследование) методами, проходивших обследование в ГУЗ Липецкий областной перинатальный центр в 2014–2016 гг. Все пациентки были рандомизированы по возрасту ( $34,7 \pm 2,6$  лет), индексу массы тела (индекс Кетле) не более  $26 \text{ кг/м}^2$ . Контрольную группу (КГ) составили 18 здоровых женщин. В данное обследование не включались пациентки с экстрагенитальной патологией в стадии обострения, острыми бактериальными и вирусными инфекциями, заболеваниями крови, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, некротическим язвенным колитом, онкологическими заболеваниями, принимающие антикоагулянты, дезагреганты, нестероидные противовоспалительные средства. Стандартное лечение (СЛ) согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ от 2016 года [1] включало терапию диеногестом в дозе 2 мг/сут. перорально в течение трех месяцев.

Пациенткам проводилось общепринятое клинико-лабораторное обследование; на 3–7 день менструального цикла – ультразвуковое исследование органов малого таза с дальнейшим проведением гистероскопического исследования пациенткам основной группы (ОГ). Выраженность менструальной кровопотери определяли по иллюстрированной пиктограмме (Wyatt, 2001), позволяющей вычислять объем кровопотери по числу и насыщенности использованных гигиенических прокладок и тампонов [30].

С целью выявления латентного дефицита железа проводилось определение уровня ферритина в сыворотке крови методом иммунофлуоресценции, основанном на детекции молекул, меченных флуоресцентной меткой. Содержание ферритина от 5 до 15 нг/мл расценивалось как показатель латентного дефицита железа [17].

Лабораторные методы исследования крови проводились при поступлении больных в стационар и по окончании третьего месяца лечения. Вы-

раженность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали путем определения в сыворотке крови, цервикально-влагалищном смыве и эритроцитах содержания ацилгидроперекисей (АГП) [10] и малонового диальдегида (МДА) [21]. Кроме этого, определяли общую антиокислительную активность (ОАА) [9], активность каталазы [14] и супероксиддисмутазы (СОД) [15], уровень стабильных метаболитов оксида азота [9]. Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler, после чего определяли их сорбционную способность (ССЭ) [24] и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ) [22]. Мембраны эритроцитов получали методом G.T. Dodge [26], липиды мембран определяли методом тонкослойной хроматографии [19]. Другие лабораторные методы исследования крови пациенток и контрольной группы осуществлялись по общепринятым методикам. В качестве контроля исследовали периферическую кровь и цервикально-влагалищный смыв 18 здоровых женщин того же возраста.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни. Статистически значимыми считали различия с  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование гинекологического анамнеза показало, что среди пациенток выделенных групп возраст наступления менархе был сопоставим и составил  $13 \pm 1,4$  года ( $p > 0,05$ ). 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 ( $p > 0,05$ ). 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). 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 имели внутриматочных манипуляций. У каждой третьей пациентки ОГ (31,2%) родоразрешение проводилось путем операции кесарево сечение; 86% подвергались инструментальному опорожнению полости матки в связи с прерыванием беременности.

Данные ультразвукового исследования среди пациенток ОГ в 15% наблюдений выявили неоднородность, нечеткость контуров эндометрия в сочетании с множественными гипо- и гиперэхогенными включениями в миометрий, распространяющимися на глубину не более 1/3. В 85% случаев патогномичные ультразвуковые признаки

диффузного аденомиоза занимали более 2/3 мио- метрия. Данные клинической и ультразвуковой картины в 92% наблюдений были подтверждены результатами гистероскопического исследования.

В сыворотке крови у пациенток с аденомиозом на время поступления в стационар установлено повышение концентрации продуктов ПОЛ (МДА в 2,6 и АГП в 4,7 раза), снижение всех изученных факторов антиоксидантной защиты (ОАА на 21%, ЦП 34,7%, неоптерина на 28,5%, активность СОД в 4,8 раза, каталазы на 14,4%). Кроме этого, выявлено повышение содержания  $\alpha_2$ -МГ, стабильных метаболитов оксида азота, СРБ и снижение уровня  $\alpha_1$ -АТ (табл. 1).

На местном уровне (цервикально-влагалищный смыв), так же как в сыворотке крови, оказалась повышена концентрация МДА в 1,8 раза, АГП в 2,4 раза, снижена ОАА, активность СОД, каталазы и повышен уровень  $CM_{NO}$  (табл. 1).

У пациенток с АМ при госпитализации выявлено повышение в эритроцитарной мембране уровня лизофосфатидилхолина на 40,1%, свободного холестерина на 30,1%, триглицеролов на 32,1%, свободных жирных кислот на 41,7%, снижение концентрации фосфатидилхолина на 60,9%, фосфатидилэтаноламина на 24,9%, фосфатидилинозитола на 12,1%, сфингомиелина на 21,3%, эфиров холестерина на 21,3%, моно- и диглицеролов на 41,4% (табл. 2). Следует отметить существен-

ное снижение содержания мембранных глицеро- и сфингофосфолипидов, составляющих основу двойного липидного каркаса клеточной мембраны и играющую основную роль в упорядочивании белковых макромолекул и нормальном метаболизме эритроцитов. При изучении метаболического статуса эритроцитов также установлена внутриэритроцитарная интенсификация ПОЛ со снижением факторов антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует повышение в эритроцитах концентрации МДА и АГП и снижение ОАА, активности ферментов СОД и каталазы. Кроме этого, выявлено снижение общей сорбционной способности эритроцитов и СЕГ (табл. 3). По-видимому, при достижении некоторого критического уровня белково-липидного соотношения в эритроцитарной мембране происходит потеря периферических и частично интегрированных белков, что и приводит к снижению этих показателей.

Таким образом, у пациенток с аденомиозом на время начала стандартного лечения выявлена существенная интенсификация свободно-радикальных процессов со снижением активности антиоксидантной защиты, как на системном уровне, так и локально (эритроциты и цервикально-влагалищный смыв), что и явилось, по-видимому, причиной повреждения эритроцитов и изменения их сорбционной способности.

Таблица 1

Показатели метаболического статуса на системном и местном уровнях у больных аденомиозом на фоне проводимого стандартного лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	1	2	3
	Здоровые (n=18)	Пациентки с аденомиозом (n=46)	
		До лечения	СЛ
Системный уровень			
МДА, мкмоль/л	2,47±0,21	6,31±0,23 <sup>*1</sup>	3,35±0,24 <sup>*1,2</sup>
АГП, усл. ед.	0,25±0,03	1,17±0,05 <sup>*1</sup>	0,81±0,04 <sup>*1,2</sup>
ОАА, %	57,2±0,92	45,2±0,93 <sup>*1</sup>	47,9±0,78 <sup>*1</sup>
СОД, усл. ед./мл	59,0±4,6	12,35±0,32 <sup>*1</sup>	17,28±0,39 <sup>*1,2</sup>
Каталаза, мкат/л	12,5±0,42	10,7±0,88 <sup>*1</sup>	17,6±0,94 <sup>*1,2</sup>
ЦП, мг/дл	60,3±3,1	39,4±2,8 <sup>*1</sup>	42,6±3,3 <sup>*1</sup>
Неоптерин, пг/дл	7,12±0,15	5,09±0,2 <sup>*1</sup>	8,32±0,33 <sup>*1,2</sup>
α <sub>1</sub> -АТ, г/л	90,4±3,93	43,7±3,34 <sup>*1</sup>	40,3±2,22 <sup>*1</sup>
α <sub>2</sub> -МГ, г/л	4,85±0,32	5,99±0,36 <sup>*1</sup>	4,52±0,1 <sup>*2</sup>
СРБ, мг/дл	3,3±0,32	7,55±0,5 <sup>*1</sup>	3,3±0,22 <sup>*2</sup>
СМ <sub>NO</sub> , мкмоль/л	1,87±0,2	4,82±0,33 <sup>*1</sup>	2,84±0,15 <sup>*1,2</sup>
Местный уровень			
МДА, мкмоль/л	0,3±0,04	0,54±0,02 <sup>*1</sup>	0,48±0,02 <sup>*1,2</sup>
АГП, усл. ед.	0,05±0,01	0,12±0,05 <sup>*1</sup>	0,95±0,04 <sup>*1</sup>
ОАА, %	21,8±0,85	18,3±0,46 <sup>*1</sup>	20,6±1,2 <sup>*2</sup>
СОД, усл. ед./мл	10,8±0,37	7,31±0,33 <sup>*1</sup>	10,52±0,26 <sup>*2</sup>
Каталаза, мкат/л	10,4±0,78	8,3±0,58 <sup>*1</sup>	9,9±1,03 <sup>*2</sup>
СМ <sub>NO</sub> , мкмоль/л	0,42±0,06	2,05±0,09 <sup>*1</sup>	0,76±0,05 <sup>*1,2</sup>

Примечание: здесь и в последующих таблицах звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Таблица 2

Показатели липидного спектра мембраны эритроцитов у больных аденомиозом на фоне проводимого стандартного лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	1	2	3
	Здоровые (n=18)	Пациентки с аденомиозом (n=46)	
		До лечения	СЛ
Фосфатидилхолин	26,1 $\pm$ 0,78	10,2 $\pm$ 0,28 <sup>*1</sup>	14,7 $\pm$ 1,2 <sup>*1,2</sup>
Лизофосфатидилхолин	5,21 $\pm$ 0,12	8,7 $\pm$ 0,33 <sup>*1</sup>	8,9 $\pm$ 0,42 <sup>*1</sup>
Фосфатидилэтаноламин	24,5 $\pm$ 1,07	18,4 $\pm$ 1,02 <sup>*1</sup>	19,6 $\pm$ 1,05 <sup>*1</sup>
Фосфатидилинозитол	19,9 $\pm$ 0,7	17,5 $\pm$ 1,1 <sup>*1</sup>	19,7 $\pm$ 2,3
Сфингомиелин	12,2 $\pm$ 0,62	9,6 $\pm$ 0,34 <sup>*1</sup>	8,6 $\pm$ 0,95 <sup>*1</sup>
Холестерол	42,79 $\pm$ 2,8	61,2 $\pm$ 4,4 <sup>*1</sup>	54,6 $\pm$ 2,08 <sup>*1,2</sup>
Эфиры холестерина	49,19 $\pm$ 2,0	38,7 $\pm$ 1,67 <sup>*1</sup>	38,2 $\pm$ 2,8 <sup>*1</sup>
Триглицеролы	11,4 $\pm$ 0, 7	16,8 $\pm$ 1,03 <sup>*1</sup>	15,6 $\pm$ 1, 31 <sup>*1</sup>
Моно- и диглицеролы	14,5 $\pm$ 0,9	8,5 $\pm$ 0,34 <sup>*1</sup>	9,0 $\pm$ 0,32 <sup>*1</sup>
Свободные жирные кислоты	2,08 $\pm$ 0,27	3,6 $\pm$ 0,13 <sup>*1</sup>	3,2 $\pm$ 0,11 <sup>*1,2</sup>

Таблица 3

Показатели метаболического статуса эритроцитов у больных аденомиозом на фоне проводимого стандартного лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	1	2	3
	Здоровые (n=18)	Пациентки с аденомиозом (n=46)	
		До лечения	СЛ
МДА, мкмоль/л	0,43 $\pm$ 0,05	1,37 $\pm$ 0,13 <sup>*1</sup>	0,81 $\pm$ 0,02 <sup>*1,2</sup>
АГП, усл. ед.	0,09 $\pm$ 0,01	0,86 $\pm$ 0,02 <sup>*1</sup>	0,49 $\pm$ 0,03 <sup>*1,2</sup>
ОАА, %	30,5 $\pm$ 0,91	22,2 $\pm$ 1,52 <sup>*1</sup>	24,1 $\pm$ 1,2 <sup>*1</sup>
СОД, усл. ед./мл	13,86 $\pm$ 0,3	10,3 $\pm$ 0,7 <sup>*1</sup>	14,3 $\pm$ 0,73 <sup>*2</sup>
Каталаза, мкат/л	8,46 $\pm$ 0,24	5,99 $\pm$ 0,17 <sup>*1</sup>	13,2 $\pm$ 0,78 <sup>*1,2</sup>
СЕГ, 10 <sup>-12</sup> г/эр.	1,37 $\pm$ 0,04	1,08 $\pm$ 0,03 <sup>*1</sup>	1,12 $\pm$ 0,03 <sup>*1,2</sup>
ССЭ, %	33,2 $\pm$ 1,1	21,3 $\pm$ 0,68 <sup>*1</sup>	26,3 $\pm$ 0,81 <sup>*1,2</sup>

Стандартное лечение у пациенток с АМ в сыворотке крови нормализует концентрацию  $\alpha_2$ -МГ и СРБ и оказывает корригирующее влияние, изменяя, но не до уровня доноров, содержание продуктов ПОЛ, неоптерина,  $CM_{NO}$ , активность СОД и каталазы. На местном уровне СЛ нормализует ОАА, активность СОД, каталазы и частично корригирует содержание МДА и стабильных метаболитов оксида азота (табл. 1).

Кроме этого, СЛ лечение нормализовало в мембране эритроцитов только представительность фосфатидилинозитола и корригировало, но не до уровня здоровых доноров, содержание фосфатидилхолина, холестерина и неэстерифицированных жирных кислот. В эритроцитах СЛ частично корригирует содержание продуктов ПОЛ, активность каталазы, ССЭ и ССГ, нормализует активность СОД (табл. 2, 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пусковым механизмом в развитии нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов является развивающийся «окислительный стресс», приводящий к окислительному модифицированию фосфолипидного слоя мем-

бран эритроцитов, что уменьшает количество фосфолипидов, содержащих в своем составе полиненасыщенные жирные кислоты, снижает активность фосфолипидзависимых энзиматических систем, нарушает белково-липидный баланс в эритроцитарной мембране и изменяет представительность белкового спектра, т.к. помимо интегральных белков в мембране имеются периферические белки или частично-интегрированные, удерживаемые слабыми нековалентными связями. Безусловно, происходящие изменения структурно-функциональных свойств эритроцитарной мембраны приводят к изменениям эпителиальной мозаики, напрямую влияющим на механизмы регулирования иммунологических функций [7, 18].

Избирательная делипидизация мембран вызывает увеличение соотношения между содержанием холестерина и фосфолипидов в бислое, в частности: снижение сфингомиелина обуславливает снижение вязкости липидной фазы мембраны, а низкий уровень фосфатидилхолина снижает проницаемость мембраны и уменьшает метаболизм холестерина, что приводит к насыщению им мембран эритроцитов, снижает латераль-

ную диффузию липидов и белков, тем самым повышая сорбционные свойства всей мембраны. В свою очередь, повышенный уровень холестерина уменьшает подвижность жирных кислот, снижает латеральную диффузию липидов и белков, изменяет функцию последних, вызывает увеличение объема эритроцитов и изменение его формы, увеличение жесткости мембранных структур [12, 18, 20].

Аналогичные изменения, по-видимому, касаются и мембраны клеток тканей, подвергнутых воздействию патогенного агента, при этом в крови резко повышается концентрация метаболитов, обладающих иммуносупрессорным эффектом: продуктов ПОЛ (АГП, диеновых конъюгатов жирных кислот, МДА), аномальных метаболитов липидного обмена (окислительно-модифицированных холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности), антипротеолитическими белками ( $\alpha_2$ -МГ,  $\alpha_1$ -АТ), белками острой фазы (СРБ, гаптоглобулин, фибронектин, трансферин) гликозаминогликанов (высокомолекулярных фрагментов гиалуроновой и хондроитинсерной кислот). Исходя из приведенного, следует отметить, что в наших исследованиях установлено повышение на системном и местном уровне содержания АГП, МДА,  $\alpha_2$ -МГ, СРБ, что дополнительно индуцирует появление у эритроцитов иммуносупрессорных свойств [12, 18].

Полученные результаты позволяют предположить важную роль интенсивности процессов свободнорадикального окисления, цельных эритроцитов, структурно-функциональных свойств их мембран в поддержании как общего, так и иммунного гомеостаза, в том числе, и при аденомиозе.

Мембранам эритроцитов присущи общие принципы молекулярной организации плазматических мембран. Поэтому выявленные закономерности нарушений структуры и функции мембраны эритроцитов с определенной долей коррекции, обусловленной прежде всего видовой специфичностью клеток, могут быть экстраполированы на иные мембранные системы. При этом эффективность традиционной фармакотерапии в отношении нарушенных показателей метаболического статуса при аденомиозе как на системном, так и на местном уровне оставляет желать лучшего, что требует апробирования дополнительных средств фармакологической коррекции «оксидантного стресса» и структурно-функционального состояния клеточных мембран.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриоз. Клинические рекомендации. – М., 2016. – 37 с. [Adamyany L.V., Kulakov V.I., Andreyeva E.N. Endometriosis. Clinical recommendations. M.; 2016: 37 (in Russ.)].
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Балан В.Е., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А., Гус А.И., Козаченко А.В., Доброхотова Ю.Э., Калинина Е.А., Коган Е.А., Марченко Л.А., Попов А.А., Сонова М.М., Филиппов О.С., Хашукоева А.З., Чернуха Г.Е., Самойлова А.В., Макаренко Т.А., Ткаченко Л.В., Ярмолинская М.И., Спиридонова Н.В., Торубаров С.Ф. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных / под ред. Л.В. Адамян. – М., 2015. – 94 с. [Adamyany L.V., Andreyeva E.N., Apolikhina I.A., Balan V.E., Bezhenar' V.F., Gevorkyan M.A., Gus A.I., Kozachenko A.V., Dobrokhotova Yu.E., Kalinina E.A., Kogan E.A., Marchenko L.A., Popov A.A., Sonova M.M., Filippov O.S., Khashukoyeva A.Z., Chernukha G.E., Samoylova A.V., Makarenko T.A., Tkachenko L.V., Yarmolinskaya M.I., Spiridonova N.V., Torubarov S.F. Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (myoma, adenomyosis, endometrial hyperplasia). Draft clinical guidelines for managing patients. L.V. Adamyany, editor. M.; 2015: 94 (in Russ.)].
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 66-77. [Adamyany L.V., Andreyeva E.N. The role of modern hormone-modulating therapy in the complex treatment of genital endometriosis. Problemy reproduktiv. 2011; (6): 66-77 (in Russ.)].
4. Антонов В.Ф., Смирнова Е.Ю., Шевченко Е.В. Липидные мембраны при фазовых превращениях. – М.: Наука, 1992. – 136 с. [Antonov V.F., Smirnova E.Yu., Shevchenko E.V. Lipid membranes in phase transformations. M.: Nauka; 1992: 136 (in Russ.)].
5. Белевич Е.И., Костин Д.Г., Слободжанина Е.И. Эриптоз – запрограммированная гибель эритроцитов // Успехи современной биологии. – 2014. – Т. 134, № 2. – С. 149-157. – DOI: 10.1134/s2079086414060024. [Bialevich K.I., Kostsin D.G., Slobozhanina E.I. Eryptosis is Programmed Death of Erythrocytes. Uspekhi sovremennoy biologii. 2014; 134 (2): 149-157 (in Russ.)].
6. Богуславская Д.В., Лебович Д.И. Эндометриоз и бесплодие // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 2, № 17. – С. 69-74. [Boguslavskaya D.V., Lebovich D.I. Endometriosis and infertility (a review). Problemy reproduktiv. 2011; 2 (17): 69-74 (in Russ.)].
7. Бровкина И.Л., Быстрова Н.А., Лазаренко В.А., Прокопенко Л.Г. Витамины. Эритроциты. Иммунология. – Курск: Изд-во КГМУ, 2013. – 108 с. [ (in Russ.)].
8. Воронцова Н.С., Мирошниченко Т.И., Конопля А.А., Медведева И.Н. Метаболизм эритроцитов при различной степени тяжести гестозе // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4097.pdf>. [Miroshnichenko T.I., Konoplya A.A., Voroncova N.S., Medvedeva I.N. The metabolism of

- erythrocytes at various severity level of gestosis. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013; (1). (in Russ.).]
9. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Картавенко В.И., Мусселиус С.Г., Олейникова О.Н. Генерация оксида азота лейкоцитами периферической крови в норме и при патологии // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2003. – № 4. – С. 11-13. [Golikov P.P., Nikolayeva N.YU., Kartavenko V.I., Musseilius S.G., Oleynikova O.N. Generation of nitric oxide by peripheral blood leukocytes in normal and pathological conditions. Patol. fiziologiya i eksperim. terapiya. 2003; (4): 11-13 (in Russ.).]
10. Геннис Р. Биомембраны: Молекулярная структура и функция. – М. : Мир. – 1997. – 624 с. – DOI: 10.1086/416484. [Gennis R. Biomembranes: Molecular structure and function. M. : Mir; 1997: 624 (in Russ.).]
11. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб. : Питер Пресс, 1995. – 304 с. [Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. Lipids, lipoproteins and atherosclerosis. SPb. : Piter Press; 1995: 304 (in Russ.).]
12. Конопля А.И., Прокопенко Л.Г., Долгарева С.А., Локтионов А.Л., Конопля А.А., Гаврилюк В.П. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии. – Курск : Изд-во КГМУ, 2011. – 199 с. [Konoplya A.I., Prokopenko L.G., Dolgareva S.A., Loktionov A.L., Konoplya A.A., Gavriilyuk V.P. Structural and functional properties of erythrocytes in norm and in pathology. Kursk : Izd-vo KGMU; 2011: 199 (in Russ.).]
13. Конопля А.А., Караулов А.В., Конопля А.И., Гаврилюк В.П. Взаимосвязь коррекции иммунных и оксидантных нарушений со структурно-функциональными свойствами эритроцитов при хронических сальпингоофоритах. – Курск : Изд-во ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2009. – 180 с. [Konoplya A.A., Karaulov A.V., Konoplya A.I., Gavriilyuk V.P. Interrelation of correction of immune and oxidant disorders with structural and functional properties of erythrocytes in chronic salpingo-oophoritis. Kursk : Izd-vo GOU VPO KGMU Roszdrava; 2009: 180 (in Russ.).]
14. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Ефремова С.И. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов // Лабораторное дело. – 1984. – № 4. – С. 205-206. [Krylov V.I., Vinogradov A.F., Efremova S.I. Thin-layer chromatography of erythrocyte membranes lipids. Laboratornoye delo. 1984; (4): 205-206 (in Russ.).]
15. Лазаренко В.А., Бровкина И.Л., Конопля А.И., Прокопенко Л.Г. Эритро-тромбоцитарная иммуносупрессия (по материалам открытия). – Курск : Изд-во ГОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России, 2011. – 88 с. [Lazarenko V.A., Brovkina I.L., Konoplya A.I., Prokopenko L.G. Erythro-platelet immunosuppression (based on discovery materials). Kursk : Izd-vo GOU VPO KGMU Minzdravsotsrazvitiya Rossii; 2011: 88 (in Russ.).]
16. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – С. 61-66. [Marchenko L.A., Il'ina L.M. Modern conception of endometriosis development: a review. Problemy reproduktiv. 2011; (1): 61-66. (in Russ.).]
17. Мецержякова Л.М., Левина А.А., Цыбульская М.М., Соколова Т.В. Лабораторные возможности дифференциальной диагностики анемий // Онкогематология. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 46-50 – DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-2-46-50. [Meshcheryakova L.M., Levina A.A., Tsybul'skaya M.M., Sokolova T.V. Laboratory capacity of differential anemia diagnosis. Onkogematologiya. 2015; 10 (2): 46-50 (in Russ.).]
18. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. Структурная дезорганизация мембраны эритроцитов как универсальная типовая реакция целостного организма при болезнях дисрегуляции // Дисрегуляционная патология / под ред. Г.Н. Крыжановского. – М. : Медицина, 2002. – С. 395-405. [Novitskiy V.V., Ryzantseva N.V. Structural disorganization of the erythrocyte membrane as a universal typical reaction of the whole organism in diseases of dysregulation. in. Dizregulyatsionnaya patologiya. G.N. Kryzhanovskiy, editor. M. : Meditsina; 2002: 395-405 (in Russ.).]
19. Петров А.М., Зефирова А.Л. Холестерин и липидные плотники биологических мембран. Роль в секреции, рецепции и функционировании ионных каналов // Успехи физиологических наук. – 2013. – Т. 44, № 1. – С. 17-38. [Petrov A.M., Zefirova A.L. Holesterol and lipid rafts in the biological membranes.role in the release, reception and ion channel functions. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2013; 44 (1): 17-38 (in Russ.).]
20. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 1. – С. 53-65. [Ryzantseva N.V., Novitskiy V.V. Typical disorders in molecular organization of erythrocyte membrane in patients with somatic and mental pathology. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2004; 35 (1): 53-65 (in Russ.).]
21. Смирнов Л.П., Богдан В.В. Липиды в физиолого-биохимических адаптациях экотермных организмов к абиотическим и биотическим факторам среды. – М. : Наука, 2007. – 182 с. [Smirnov L.P., Bogdan V.V. Lipids in physiological and biochemical adaptations of ectothermic organisms to abiotic and biotic factors of the environment. M. : Nauka; 2007: 182 (in Russ.).]
22. Семко Г.А. Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопоэзе // Украинский биохимический журнал. – 1998. – Т. 70, № 3. – С. 113-118. [Semko G.A. Structural and functional changes in membranes and external admembrane layers of erythrocytes in hyperepidermopoiesis. Ukrainskiy biokhimicheskiy zhurnal. 1998; 70 (3): 113-118 (in Russ.).]
23. Стальная Н.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. –

- C. 66-68. [Stal'naya N.D., Garishvili T.G. Method for the determination of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry. V.N. Orekhovich, editor. M.; 1977: 66-68 (in Russ.)].
24. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24. [Togaybayev A.A., Kurguzkin A.V., Rikun I.V. The method of diagnosis of endogenous intoxication. Laboratornoye delo. 1988; (9): 22-24 (in Russ.)].
25. Шишкина Л.Н., Шевченко О.Г. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130, № 6. – С. 587-602. [Shishkina L.N., Shevchenko O.G. Lipids of blood erythrocytes and their functional activity. Uspekhi sovremennoy biologii. 2010; 130 (6): 587-602 (in Russ.)].
26. Dodge J., Mitchell C., Hanahan D. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 1963. – Vol. 100, N 1. – P. 119-130. – DOI: 10.1016/0003-9861(63)90042-0.
27. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature. – 1970. – Vol. 227, N 5259. – P. 680-685. – DOI: 10.1038/227680a0.
28. Latthe P., Latthe M., Say L. Gülmezoglu M., Khan K.S. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity // BMC Public Health. – 2006. – Vol. 6. – P. 177-184. – DOI: 10.1186/1471-2458-6-177.
29. Vigano P., Parazzini F., Somigliana E., Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 177-200. – DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.01.007.
30. Wyatt K.M., Dimmock P.W., Walker T.J., O'Brien P.M. Determination of total menstrual blood loss // Fertility and Sterility. – 2001. – Vol. 76, N 1. – P. 125-131. – DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01847-7.