

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 618.145-007.415:618.7:618.111

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-29-34

Протективная роль рекомбинантного IL-2 в комплексной терапии эндометриоидных кист яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста

Е.И. Соколова, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, С.К. Батмен

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Цель: оценить возможности протективного влияния рекомбинантного IL-2 на овариальный резерв пациенток в позднем репродуктивном возрасте после энуклеации эндометриоидной кисты яичника (ЭКЯ). **Материалы и методы:** Исходно и в течении года после лапароскопической цистэктомии ЭКЯ с применением гемостатического материала на основе оксидируемой целлюлозы обследованы 63 пациентки в возрасте 36-45 лет с односторонней ЭКЯ (4-7 см). В перитонеальной жидкости и периферической крови определены уровни цитокинов (IL-6, IL-2, IL-10, TNF), содержание диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот, малонового диальдегида, супероксиддисмутаза и уровень молекул средней массы. Сравнительный анализ овариального резерва (число антральных фолликулов (ЧАФ) и уровень антимюллерова гормона (АМГ)) проводился между 32 пациентками, получающими адъювантную терапию диеногестом (6 месяцев) с дополнительным введением рекомбинантного IL-2 и 31 пациенткой, получающими только диеногест. **Результаты:** При использовании в раннем послеоперационном периоде рекомбинантного IL-2 статистически достоверно увеличиваются ЧАФ как в интактном, так и в оперированном яичнике и уровень АМГ, который восстанавливается до результатов исходных параметров. **Выводы:** Рекомбинантный IL-2 восполняет исходный дефицит регуляторного цитокина, уменьшает проапоптотическое влияние на ткань яичников и активирует антиоксидантные системы. При применении в послеоперационном периоде комплексной терапии (IL-2 и диеногест) практически на исходном уровне сохраняется овариальный резерв, что благоприятствует реализации репродуктивных планов и уменьшает вероятность раннего наступления менопаузы.

Ключевые слова: эндометриоидная киста яичников, овариальный резерв, IL-2.

Для цитирования: Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Батмен С.К. Протективная роль рекомбинантного IL-2 в комплексной терапии эндометриоидных кист яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):29-34. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-29-34.

Контактное лицо: Екатерина Игоревна Соколова, Sokolovakat@rambler.ru.

The protective role of the recombinant IL-2 in complex therapy of cystic ovarian endometriosis in patients of advanced reproductive age

E.I. Sokolova, I.I. Kutsenko, E.I. Kravtsova, S.K. Batmen

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Objective: to estimate the potential of the protective effect of recombinant IL-2 on the ovarian reserve of patients in advanced reproductive age after enucleation of a cystic ovarian endometriosis (COE). **Materials and methods:** Initially and over a year after laparoscopic ovarian cystectomy using hemostatic material based on oxidized cellulose, 63 patients with a single-sided COE (4-7 cm) were examined, age group: 36-45 years old. The levels of cytokines (IL-6, IL-2, IL-10, TNF), the content of diene conjugates of unsaturated fatty acids, malonic dialdehyde, superoxide dismutase and the level of molecules of average weight were determined in the peritoneal fluid and peripheral blood. The comparative analysis of the ovarian reserve (the antral follicle count (AFC) and the level of Anti-Müllerian hormone (AMH)) was conducted between 32 patients receiving adjuvant dienogest therapy (6 months) with additional administration of recombinant IL-2 and 31 patients receiving only dienogest. **Results:** When recombinant IL-2 is used in the early postoperative period, AFC (both, in the intact and operated ovary) and the AMH level (later restored to the results of the initial parameters) increase statistically significant. **Conclusions:** Recombinant IL-2 compensates the initial deficiency of the regulatory cytokine, reduces the proapoptotic effect on ovarian tissue, and activates antioxidant systems. When used in postoperative period of the complex therapy (IL-2 and dienogest), the ovarian reserve remains almost at the initial level, which favors the implementation of reproductive plans and reduces the likelihood of premature menopause.

Keywords: cystic ovarian endometriosis, ovarian reserve, IL-2.

For citation: Sokolova E.I., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I. Batmen S.K. The protective role of the recombinant IL-2 in complex therapy of cystic ovarian endometriosis in patients of advanced reproductive age. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):X-X. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-2-29-34

Corresponding author: Ekaterina I. Sokolova, Sokolovakat@rambler.ru.

Введение

Эндометриозные кисты (ЭКЯ) выявляют у 10–14 % женщин [1], оперированных по поводу объемных образований органов малого таза как в активном, так и в позднем репродуктивном возрасте. У возрастного контингента, помимо естественно-обеднения овариального запаса, наблюдается дополнительное, связанное с наличием ЭКЯ, прогрессивное уменьшение параметров овариального резерва вплоть до инфертильности. По данным литературы последних лет, у пациенток с ЭКЯ выявлены сопряжение снижения параметров овариального резерва с активацией провоспалительного звена цитокинового каскада на местном и системном уровнях, дефицитностью регуляторных механизмов, определяемых уровнем ИЛ2 и интенсификацией процессов перекисного окисления в перитонеальной жидкости с развитием явлений окислительного стресса [2-4]. Рост эндометриозной кисты яичника, болевой синдром и бесплодие часто вынуждают прибегнуть к хирургическому удалению ЭКЯ с возникновением неизбежной операционной травмы, которая усугубляет вышеуказанные дисфункции и прогрессивно ухудшает параметры овариального резерва, особенно у пациенток позднего репродуктивного возраста [3-4].

Вышесказанное обуславливает поиск методов хирургического воздействия, уменьшающих операционную травму и препаратов для послеоперационной адъювантной терапии, направленной на сохранение овариального резерва у пациенток с ЭКЯ. Учитывая доминирующую роль иммунологических нарушений на системном и местном уровнях с нарушением механизмов регуляции опосредованных ИЛ2, применение данного препарата может обеспечить изменение в цитокиновом балансе и позитивно отразится на состоянии овариального резерва у пациенток позднего репродуктивного возраста с ЭКЯ.

Цель исследования — оценить возможности протективного влияния рекомбинантного ИЛ-2 на овариальный резерв пациенток в позднем репродуктивном возрасте после энуклеации эндометриозной кисты яичника.

Материалы и методы

Проведено обследование 63 пациенток позднего репродуктивного возраста с односторонними эндометриозными кистами яичника (ЭКЯ), прооперированных в ГБУЗ «НИИ ККБ№1 им. С.В.Очаповского» и Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ.

В группу исследования были включены пациентки в возрасте 36-45 лет, с наличием впервые выявленной односторонней эндометриозной кистой яичника размером

4-7 см, не имеющих других доброкачественных или подозрения на злокачественную опухоль яичника, другой гинекологической и тяжелой экстрагенитальной патологии, подписавшие информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и проводимое исследование. Всем пациенткам проведена лапароскопическая энуклеация ЭКЯ с применением с целью гемостаза материала на основе окисляемой целлюлозы. Послеоперационный период у всех исследуемых велся стандартно, согласно протоколу: профилактическая антибактериальная терапия (цефазолин 2,0 в/в однократно), обезболивание — нестероидные противовоспалительные препараты (кетонал), ранняя активизация. Прием диеногеста в качестве адъювантной терапии начинали с 5-х суток послеоперационного периода 2 мг ежедневно длительностью 6 месяцев. На основании предыдущих исследований, с целью коррекции иммунологических дисфункций 32 пациенткам (I группа) дополнительно назначено внутривенное капельное введение рекомбинантного ИЛ2 (Ронколейкин) дозе 0,5 мг в 400 мл инъекционного изотонического раствора хлорида натрия интраоперационно и далее двукратно на 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода. Пациентки II группы (n=31) велись согласно обычному протоколу. Группу контроля составили 35 условно здоровых женщин, поступивших на хирургическую стерилизацию.

Оценивалось клиническое течение послеоперационного периода. Всем пациенткам в динамике до операции и на протяжении 12 месяцев после с целью оценки течения овариального резерва проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ) органов малого таза. С помощью соответствующих тест-систем определяли уровень антимюллерова гормона (АМГ) как биохимического параметра фолликулярного резерва. В перитонеальной жидкости (ПЖ) и периферической крови (ПК) определяли уровни содержания цитокинов (ИЛ6, ИЛ2, ИЛ10, TNF- α) с использованием панели моноклональных антител (ВЕКТОР-БЕСТ), рассчитывался провоспалительный индекс (ПВИ) периферической крови и перитонеальной жидкости как отношение ИЛ6/ИЛ10. Изучалось содержание диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот, малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД), уровня молекул средней массы (МСМ, E280, у.е ОП) по соответствующим методикам, с расчетом интегрального показателя окислительной активности соответствующей среды (МДА/СОД, у.е).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Excel и Statistica 6,0. Достоверность различий параметрических данных оценивали по критерию Стьюдента. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Послеоперационный период у всех обследуемых протекал гладко, выписаны домой на амбулаторное лечение под наблюдение врача женской консультации на 5-6-е сутки, что соответствовало среднему количеству койко-дней у пациенток данного профиля.

Анализ уровней продуктов ПОЛ и АОС ПЖ показал, что при применении рекомбинантного IL2 в первые сутки послеоперационного периода наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$), по сравнению с исходными данными, увеличение уровня ДК ($5,9 \pm 1,1$ Ед/мл против $4,1 \pm 0,4$ Ед/мл в контроле), уровня МДА ($8,6 \pm 0,5$ мкмоль/л против $7,9 \pm 1,0$ мкмоль/л в контроле), при этом статистически значимого отличия от результатов второй группы выявлено не было. Уровень МСМ, E280 у.е. ОП в статистически значимо не отличался, в сравнении с исходными данными и результатами пациенток второй группы, и составил $0,4 \pm 0,2$ у.е., $p > 0,01$. При этом отмечена статистически значимая разница в увеличении уровня СОД относительно пациенток второй группы (первая группа — $7,2 \pm 0,5$ ед/мг; вторая группа — $4,4 \pm 0,6$ ед/мл, $p < 0,05$), и, как следствие, уменьшение (МДА/СОД, у.е) ($1,1 \pm 0,5$ у.е.) ПЖ в послеоперационном периоде, отразившее менее выраженный окислительный потенциал перитонеальной жидкости, по сравнению с результатами полученными у пациенток второй группы — $1,9 \pm 0,2$ у.е. против $p < 0,05$. При сравнительном анализе изменений в функционировании системы ПОЛ/АОС ПК статистически значимой разницы не было выявлено. Уровень ДК прогрессивно нарастал в первые сутки послеоперационного периода до $11,3 \pm 3,2$ мкмоль/л во II группе и до $10,9 \pm 3,9$ мкмоль/л в I группе, к 5-м суткам снижался до исходных значений $8,9 \pm 1,9$ мкмоль/л в первой группе и до $9,3 \pm 2,5$ мкмоль/л во второй, и к концу первого месяца послеоперационного периода у всех пациенток снижался до уровня значений контрольной группы ($4,2 \pm 0,6$ мкмоль/л) и находился в этих пределах уровня группы контроля в течении всего периода наблюдения. Динамика соотношения между МДА/СОД также статистически значимо не отличалась, нарастая к первым суткам послеоперационного периода до $2,3 \pm 1,2$ у.е. в первой группе и до $2,6 \pm 1,2$ у.е. во второй группе. К 5-м суткам соотношение МДА/СОД статистически значимо более активно снижалось в I группе до $0,6 \pm 0,3$ у.е. ($0,9 \pm 0,3$ у.е. — II группа, $p < 0,05$), что практически соответствовало результатам группы контроля ($0,4 \pm 0,2$ у.е.) и в дальнейшем сохранялось на этом уровне. Во II группе соотношение между МДА/СОД приблизилось к результатам группы контроля только к 12 месяцу наблюдения ($0,5 \pm 0,4$ у.е.). Динамика МСМ, E280, у.е. ОП ПК по группам статистически значимо не различалась ($p > 0,05$), прирост наблюдался только в первые сутки послеоперационного периода до $0,33 \pm 0,02$ в I группе и до $0,32 \pm 0,01$ во II группе, $p > 0,05$. Далее уровень МСМ снижался до результатов контрольной группы у всех пациенток и оставался таковым до конца периода наблюдения.

Анализ динамики цитокинового баланса показал, что на фоне интраоперационного внутривенного введения рекомбинантного IL-2 в ПЖ отмечалось статистически высоко значимое увеличение уровня этого цитокина, обладающего регуляторной функцией ($14,8 \pm 2,1$ пкг/мл

(I группа) против $6,7 \pm 1,2$ пкг/мл (II группа)), $p < 0,01$. У пациенток I группы отмечалось более выраженное, по сравнению со II группой, значимое увеличение уровня провоспалительного IL6 ($56,2 \pm 7,4$ пкг/мл против $45,7 \pm 4,9$ пкг/мл), а также двукратное увеличение противовоспалительного IL10 ($25,3 \pm 3,2$ пкг/мл против $12,3 \pm 2,1$ пкг/мл), приведшее к снижению ПВИ ПЖ пациенток первой группы до $2,2 \pm 0,5$ у.е. относительно исходных параметров ($2,9 \pm 0,8$ у.е.), что значимо отличалось от показателей II группы ($3,8 \pm 1,2$ у.е.), $p < 0,01$. Также у пациенток I группы не было выявлено значимого нарастания уровня TNF- α , который составил $7,5 \pm 1,7$ пкг/мл, против $7,3 \pm 1,5$ пкг/мл исходно, что было достоверно ниже, по сравнению с показателем, полученным у пациенток II группы ($9,1 \pm 0,7$ пкг/мл), $p < 0,01$.

В периферической крови в первые сутки послеоперационного периода у пациенток I группы наблюдался значимый прирост уровня IL2, связанный с внутривенным введением препарата ($12,1 \pm 4,4$ пкг/мл против $4,6 \pm 1,4$ пкг/мл исходно). При этом отмечена высокозначимая разница с аналогичными показателями у пациенток второй группы ($6,9 \pm 2,1$ пкг/мл), $p < 0,01$. К 5-м суткам послеоперационного периода уровень IL2 несколько снижался, приближаясь к результатам контрольной группы через 1 месяц ($3,4 \pm 0,8$ пкг/мл против $2,8 \pm 0,2$ пкг/мл). При дальнейшем обследовании уровень IL2 не изменялся, сохраняясь на прежнем уровне до конца периода наблюдения. На фоне повышения уровня регуляторного IL2 отмечено статистически высоко значимое повышение IL6 ($112,5 \pm 6,9$ пкг/мл против $78,5 \pm 7,2$ пкг/мл исходно), и IL10 ($15,3 \pm 3,7$ пкг/мл против $9,5 \pm 2,1$ пкг/мл исходно ($p < 0,01$)). Эти параметры существенно отличались от аналогичных показателей полученных у пациенток второй группы (IL6 — $99,5 \pm 5,9$ пкг/мл и IL10 — $10,5 \pm 1,3$ пкг/мл), $p < 0,05$, и отражались на ПВИ ПК, который у пациенток первой группы достоверно снижался, по сравнению с исходным показателем до $7,4 \pm 1,0$ у.е., в отличие от достоверно нарастающего ПВИ у пациенток второй группы ($9,5 \pm 1,2$ у.е.) ($p < 0,05$).

К 5-м суткам послеоперационного периода отмечено нарастание уровня IL10 до $17,4 \pm 3,2$ пкг/мл при некотором снижении IL6 до $96,4 \pm 6,3$ пкг/мл, что сопровождалось дальнейшим снижением ПВИ. По данным исследования, ПВИ у пациенток первой группы приблизился к показателям контроля к 1-му месяцу п/о периода ($3,2 \pm 1,4$ у.е. против $2,9 \pm 0,9$ у.е. в третьей группе (контроль)) и сохранялся таковым до конца периода наблюдения, в отличие от ПВИ ПК у пациенток во второй группе, который статистически значимо повышался к концу периода наблюдения ($6,1 \pm 2,1$ у.е.), $p < 0,01$.

Отмечено, что уровень TNF- α , у пациенток первой группы в первые сутки статистически значимо снижался в 1-ые сутки послеоперационного периода ($3,6 \pm 0,9$ пкг/мл против $4,3 \pm 0,6$ пкг/мл исходно, $p < 0,05$) существенно отличаясь от результатов пациенток второй группы на тот же момент обследования ($6,2 \pm 1,5$ пкг/мл), $p < 0,05$. Такая же тенденция сохранялась на 5-е сутки послеоперационного периода, и концу месячного интервала в первой группе уровень TNF- α , снижаясь, достиг результатов третьей группы (контроль) ($1,4 \pm 0,6$ пкг/мл против $1,1 \pm 1,1$ пкг/мл в контроле, $p > 0,05$).

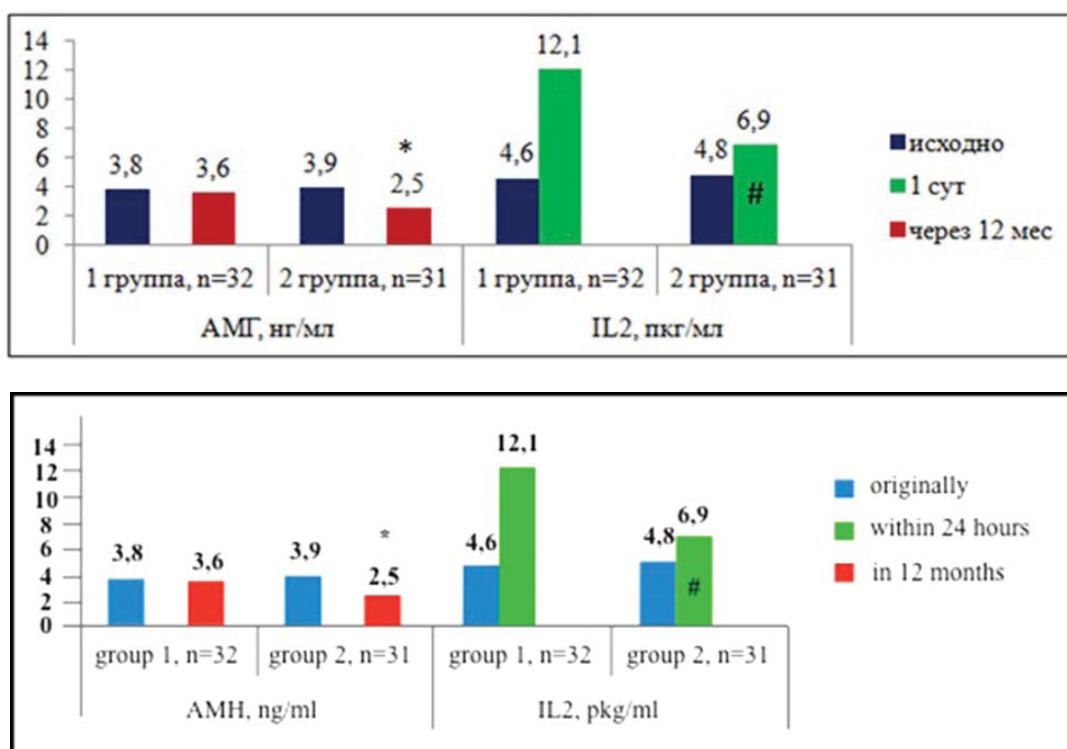


Рисунок 1. Динамика уровня антимюллера гормона в течение года наблюдения при использовании в послеоперационном периоде рекомбинантного ИЛ2.

Примечание: * — $p < 0,05$ относительно исходных данных, # — $p < 0,001$ относительно аналогичных показателей в первой группе.

Figure 1. The changes in antimullerian hormone level during 1 year follow-up after surgery with the use of recombinant IL2.

Note: * — $p < 0,05$, regarding on baseline data, # — $p < 0,001$, regarding on equivalent indicators in 1st group.

В течение 12 месяцев наблюдения после проведения операции с применением гемостатического материала суммарный объем яичниковой ткани несколько уменьшился достоверно, не отличаясь по группам, однако при подсчете антральных фолликулов в оперированном яичнике выявлено пятикратное увеличение их количества в первой группе ($3,3 \pm 0,9$), статистически значимо отличающееся от их количества во 2 группе ($1,5 \pm 0,4$), $p < 0,05$. В интактном яичнике у пациенток первой группы также выявлено достоверно значимое увеличение числа антральных фолликулов, как по сравнению с исходными данными, так и сравнительно с данными, полученными во второй группе ($6,5 \pm 1,2$ против $5,1 \pm 1,8$ в 1 группе и $3,3 \pm 1,2$ исходно, $p < 0,05$). Уровень АМГ, у пациенток 1 группы к финалу наблюдения статистически значимо не отличался от исходных параметров ($3,6 \pm 1,8$ нг/мл против $3,8 \pm 0,9$ нг/мл исходно) ($p > 0,01$) и был статистически значимо выше, чем во второй группе ($2,5 \pm 0,7$ нг/мл), $p < 0,05$.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о протективной роли рекомбинантного ИЛ2 в отношении сохранения овариального резерва у пациенток позднего репродуктивного возраста после удаления ЭКЯ (энуклеация эндометриоидной кисты с применением гемостатического материала). На фоне применения данного препарата отмечены позитивные изменения цитокинового

баланса периферической крови и перитонеальной жидкости, что благоприятно влияло на течение процессов репарации. Вероятно, использование рекомбинантного ИЛ-2 восполняет исходный дефицит регуляторного цитокина и модулирует утраченную физиологическую реакцию организма пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте, в том числе и на операционную травму, в виде одномоментного увеличения содержания цитокинов провоспалительного и противовоспалительного каскада (ИЛ-6 и ИЛ-10). Так как избыток ИЛ-6 ингибирует продукцию TNF α , который обладает проапоптотическим влиянием на местном и системном уровне, а активация противовоспалительного звена ингибирует цитотоксическую активность макрофагов, итогом этого взаимного влияния является уменьшение токсического и проапоптотического влияния на здоровую ткань как оперированно-го, так и интактного яичника [5-8].

Рекомбинантный ИЛ-2, усиливает генерацию основных форм кислорода, и его перекисей [9], что проявляется в быстром снижении окислительного потенциала и активации антиоксидантных систем перитонеальной жидкости и периферической крови.

Выводы

В результате вышеуказанных воздействий (уменьшение интраоперационной травмы путем применения гемостатического материала и коррекции исходной им-

мунологической компрометированности) у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном периоде при применении в раннем послеоперационном периоде практически на исходном уровне сохраняется овариальный резерв, что благоприятствует возможности реализации ими ре-

продуктивных планов и уменьшает вероятность раннего наступления менопаузального периода.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.
Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Качалина Т.С., Зиновьев А.Н., Богатова М.Е. Комплексная оценка факторов риска развития рецидива эндометриодных кист яичников // *Медицинский альманах*. - 2017. - Т.46 - №1 - С. 107-110.
2. Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Томина О.В. Влияние различных методов эндохирургического гемостаза на овариальный резерв при энуклеации эндометриодных кист у пациенток позднего репродуктивного возраста. // *Современные проблемы науки и образования*. - 2018. - №5 - С.1-6. DOI 10.17513/spno.28182
3. Goodman L.R., Goldberg J.M., Flyckt R.L., Gupta M., Harwalker J., Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. // *Am J Obstet Gynecol*. - 2016. - V.215(5). - P.589 e1-589.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.029.
4. Бахтияров К.Р., Семерюк Т.А., Чурганова А.А., Сохранение овариального резерва у больных с эндометриозом // *Здоровье и образование в XXI веке*. - 2018. - №5. - С. 9-14. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-9-14
5. Uncu G., Kasapoglu I., Ozerkan K., Seyhan A., Oral Yilmaztepe A., Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. // *Hum Reprod*. - 2013. - V.28. - P.2140-2145
6. Chen Y., Pei H., Chang Y., Chen M., Wang H., et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study. // *J Ovarian Res*. - 2014. - V.7. - P.108. doi: 10.1186/s13048-014-0108-0
7. Sanchez A.M., Viganò P., Somigliana E., Panina-Bordignon P., Vercellini P., Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. // *Hum Reprod Update*. - 2014. - V.20. - P.217-230
8. Ding Y., Yuan Y., Ding J., Chen Y., Zhang X., Hua K. Comprehensive assessment of the impact of laparoscopic ovarian cystectomy on ovarian reserve. // *J Minim Invasive Gynecol*. - 2015. - V.22. - P.1252-1259
9. Егорова В.Н., Бабаченко И.В., Дегтярева М.В., Попович А.М. *Интерлейкин-2: опыт клинического применения в педиатрической практике*. - СПб.:Издательство «Новая альтернативная полиграфия», 2008.

Информация об авторах

Екатерина Игоревна Соколова, врач акушер-гинеколог, Клиника, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID-0000-0002-7325-4162. E-mail: Sokolovakat@rambler.ru.

Ирина Игоревна Куценко, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой Акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID-0000-0003-0938-8286. E-mail: kicenkoi@mail.ru.

REFERENCES

1. Kachalina TS, Zinoviev AN., Bogatova ME. Comprehensive risk assessment development of recurrent ovarian endometriomas. *Medical Almanac*.2017;46(1):107-110. (In Russ).
2. Sokolova EI, Kutsenko II, Kravtsova EI, Tomina OV. The effect of various methods of endosurgical hemostasis on the ovarian reserve in case of enucleation of endometriomas in patients of late reproductive age. *Modern problems of science and education*. 2018; (5): 1-6. (In Russ). DOI 10.17513/spno.28182
3. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):589 e1-589.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.029.
4. Bakhtiyarov KR, Semeruk TA, Churganova AA. Preservation of the ovarian reserve in patients with endometriosis. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2018;20(5):9-14. (In Russ). doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-9-14
5. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2013;28:2140-2145
6. Chen Y, Pei H, Chang Y, Chen M, Wang H, et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2014;7:108. doi: 10.1186/s13048-014-0108-0
7. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update*. 2014;20:217-230
8. Ding Y, Yuan Y, Ding J, Chen Y, Zhang X, Hua K. Comprehensive assessment of the impact of laparoscopic ovarian cystectomy on ovarian reserve. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:1252-1259
9. Yegorova VN., Babchenko IV., Degtyareva MV., Popovich AM. *Interleikin-2: experience of clinical use in pediatric practice*. Spb.: Publisher "New Alternative Printing"; 2008. (In Russ).

Information about the authors

Ekaterina I. Sokolova, obstetrician-gynecologist, Clinic of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID-0000-0002-7325-4162. E-mail: Sokolovakat@rambler.ru.

Irina I. Kutsenko, doctor of medical Sciences, Professor, head of the Department of obstetrics, gynecology and perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID-0000-0003-0938-8286. E-mail: kicenkoi@mail.ru

Елена Иосифовна Кравцова, к.м.н., доцент кафедры Акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID-0000-0001-8987-7375. E-mail: Luzum69@mail.ru.

Саида Казбековна Батмен, к.м.н., доцент кафедры Акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID-0000-0002-1790-444X. E-mail: tkhatl.saida@mail.ru.

Elena I. Kravtsova, candidate of medical Sciences, associate Professor of the Department of obstetrics, gynecology and perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID-0000-0001-8987-7375.

Saida K. Batmen, candidate of medical Sciences, associate Professor of the Department of obstetrics, gynecology and perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID-0000-0002-1790-444X. E-mail: tkhatl.saida@mail.ru.

Получено / Received: 12.03.2019

Принято к печати / Accepted: 8.04.2019