

УДК 618.34-002:616.381-007.274-005.2:576.3

П.Ф. Шаганов

Прозапальні цитокіни в перитонеальній рідині жінок з перитонеальними спайками

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1(164): 34-38; doi 10.15574/HW.2023.164.34

For citation: Shaganov PF. (2023). Proinflammatory cytokines in peritoneal fluid of women with peritoneal adhesions. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(164): 34-38; doi 10.15574/HW.2023.164.34.**Мета** — дослідити рівень прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині жінок репродуктивного віку з перитонеальними спайками.**Матеріали та методи.** До дослідження залучено 58 пацієнок (основна група), верифікованих під час лапароскопії: з них 45 пацієнок з I–II стадіями спайкового процесу, 13 — з III–IV стадіями поширеності процесу. Контрольну групу (КГ) становили 30 жінок репродуктивного віку з непорушеною репродуктивною функцією без спайкового процесу в малому тазі, яким проведено лапароскопічну стерилізацію. Проаналізовано вміст інтерлейкіна (ІЛ) 1, ІЛ-2, ІЛ-6 та фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) у перитонеальній рідині.**Результати.** Дослідження вмісту прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині показало, що їхні рівні виявилися достовірно вищими ($p < 0,01$) у жінок з I–II і III–IV стадіями спайкового процесу: ІЛ-1 — відповідно $192,5 \pm 34,8$ пг/мл та $268,4 \pm 48,3$ пг/мл; ІЛ-2 — відповідно $145,9 \pm 21,3$ пг/мл та $234,8 \pm 42,5$ пг/мл; ІЛ-6 — відповідно $118,7 \pm 8,4$ пг/мл та $698,4 \pm 22,6$ пг/мл; ФНП- α — відповідно $10,2 \pm 4,8$ пг/мл та $29,6 \pm 2,8$ пг/мл. У жінок КГ ці рівні були найнижчими: ІЛ-1 — $18,2 \pm 4,2$ пг/мл; ІЛ-2 — $22,4 \pm 4,3$ пг/мл; ІЛ-6 — $26,4 \pm 4,7$ пг/мл; а ФНП- α не виявлено. Рівень ІЛ-6 у перитонеальній рідині пацієнок з III–IV стадіями спайкового процесу ($698,4 \pm 22,6$ пг/мл) був достовірно вищим ($p < 0,01$) за такий у жінок з I–II стадіями поширеності спайок ($118,7 \pm 8,4$ пг/мл) і в жінок КГ ($26,4 \pm 4,7$ пг/мл).**Висновки.** Зі збільшенням поширеності спайкового процесу значуще достовірно підвищується вміст цитокінів у перитонеальній рідині, при цьому перитонеальна рідина відіграє значну роль у його формуванні.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: перитонеальна рідина, цитокіни, спайковий процес, перитонеально тазові спайки.

Proinflammatory cytokines in peritoneal fluid of women with peritoneal adhesions

P.F. Shaganov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to investigate the level of pro-inflammatory cytokines in the peritoneal fluid in women of reproductive age with peritoneal adhesions.**Materials and methods.** 58 patients (the main group) verified during laparoscopy were included in the study: of them, 45 patients with stages I–II of the adhesion process, 13 — with stages III–IV of the spread of the process. The control group (CG) consisted of 30 women of reproductive age with intact reproductive function without adhesions in the pelvis, who underwent laparoscopic sterilization. The content of interleukin (IL) 1, IL-2, IL-6 and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in the peritoneal fluid was analyzed.**Results.** The study of the content of proinflammatory cytokines in peritoneal fluid showed that their levels were significantly higher ($p < 0.01$) in women with stage I–II and stage III–IV adhesions: IL-1 — 192.5 ± 34.8 pg/ml and 268.4 ± 48.3 pg/ml, respectively; IL-2 — 145.9 ± 21.3 pg/ml and 234.8 ± 42.5 pg/ml, respectively; IL-6 — 118.7 ± 8.4 pg/ml and 698.4 ± 22.6 pg/ml, respectively; TNF- α — 10.2 ± 4.8 pg/ml and 29.6 ± 2.8 pg/ml, respectively. These levels were the lowest in CG women: IL-1 — 18.2 ± 4.2 pg/ml; IL-2 — 22.4 ± 4.3 pg/ml; IL-6 — 26.4 ± 4.7 pg/ml; and TNF- α was not detected. The level of IL-6 in peritoneal fluid of patients with stages III–IV of the adhesive process (698.4 ± 22.6 pg/ml) was significantly higher ($p < 0.01$) than that in women with stages I–II of adhesion prevalence (118.7 ± 8.4 pg/ml) and in women of the CG (26.4 ± 4.7 pg/ml).**Conclusions.** With an increase in the prevalence of the adhesive process, the content of cytokines in the peritoneal fluid increases significantly, and the peritoneal fluid plays a significant role in its formation.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: peritoneal fluid, cytokines, adhesion process, peritoneal pelvic adhesions.

Проблема спайкового процесу в малому тазі дотепер залишається особливо актуальною в гінекології. Важливість вивчення патогенезу спайкового процесу та можливостей профілактики і лікування з урахуванням нових даних безперечно ще й тому, що частота трубно-перитонеального безпліддя в шлюбі залишається цілком високою. Так, аналіз структури причин безпліддя в шлюбі показує, що головне місце серед жіночих факторів безпліддя посідають трубно-перитонеальні форми, частота яких досягає 30–70% [6–8,18,25]. Провідну роль у формуванні спайок відіграє патологічне зни-

ження перитонеальної фібринолітичної активності у відповідь на запалення та операційну травму. Дослідження як на тваринних моделях, так і за участю людини показали, що два фактори переважно призводять до зменшення фібринолізу: зниження місцевої активності тканинного активатора плазміногену (tPA) і підвищення активності інгібітора активації плазміногену (PAI-1) локально та системно. Саме баланс між активністю tPA і PAI-1 відіграє провідну роль у патологічному спайкоутворенні, причому дисбаланс корелює з тяжкістю спайкового процесу. Отже, патологічне спайкоутворення є мульт-

тифакторним станом, розвиток якого зумовлений комбінацією різних факторів, багато з яких детерміновані генетично, місцевими і системними реакціями організму, а також особливостями хірургічного лікування [3]. Зміни імунної реакції виражаються в пригніченні Т-клітинного імунітету й активації поліклональних В-клітин, що ініціюють каскад реакцій, до яких залучені хемокіни, цитокіни і фактори росту [14,16]. Загальна схема розвитку цих реакцій полягає в збільшенні активності прозапальних цитокінів поряд зі зниженням цитотоксичності природних кілерів й інших, схожих за властивостями, клітин, а також збільшенням проліферативних процесів. У підвищенні синтезу простагландинів, крім цитокінів, беруть участь макрофаги. Надмірна концентрація простагландинів, цитокінів у тканинах і в системному кровотоку відповідальна за виникнення болю [14].

Спайковий процес, як вже доведено, є наслідком зриву нормального перебігу запально-репаративних процесів, про що можуть свідчити фактори місцевої резистентності (фагоцитарна активність нейтрофілів, макрофагів, цитокінів тощо). Крім того, цитокіни регулюють функціональну активність фібробластів, які є клітинами-едгекторами під час побудови сполучнотканинних спайок [5]. Відомо, що формування тазових спайок пов'язане з запаленням, яке зумовлене операціями, ендометріозом або інфекційними факторами. Для кращого розуміння зв'язку між інфекційним процесом (запаленням) і формуванням спайок досліджено виділення та регуляцію окремих цитокінів у перитонеальній рідині (ПР) [4,11,21].

До гуморальних і клітинних факторів належать імунокомпетентні клітини, білки, медіатори запалення та біологічно активні речовини. Виявлена також тривала активність перитонеальних фагоцитів і надмірне накопичення вільних радикалів кисню в ПР. Ці результати корелюють з даними, отриманими під час цитологічного і ультраструктурного дослідження ПР, що виявили протягом тривалого часу високий вміст поліморфноядерних лейкоцитів, високі концентрації високоактивованих макрофагів і активованих огрядних клітин за низького вмісту резидентних макрофагів, що спостерігалось за утворення грубих післяопераційних спайок [12].

На цей час відомо близько 100 біологічно активних речовин (медіаторів запалення, цитокінів, інтерлейкінів, інтер-

феронів) [1,10,20,23]. Провідна роль у регуляції активності та синхронізації дії імунокомпетентних клітин належить розчинним факторам міжклітинної взаємодії — цитокінам. Вони беруть участь в активації запального процесу (прозапальні цитокіни), залучають клітинний інфільтрат (хемокіни), регулюють зростання, проліферацію і диференціювання клітин (фактори росту), зупиняють запалення (проти-запальні цитокіни).

Досліджено, що цитокіни — це низькомолекулярні білкові регуляторні речовини, які продукуються клітинами і здатні моделювати їхню функціональну активність. За фізіологічного стану їхній спектр вузький, але під впливом стресу, запалення і пошкодження значно поширюється кількісний і якісний склад цитокінів, що володіють як місцевою, так і дистантною активністю [13,24].

Цитокіни продукуються різними клітинами: ендотеліоцитами, кератиноцитами, фібробластами, макрофагами, нейтрофілами, лімфоцитами, тромбоцитами, стромальними та іншими клітинами [13].

Дія їх реалізується за сітковим принципом, тобто інформація, яка передається клітиною, міститься не в індивідуальному пептиді, а в наборі регуляторних цитокінів. При цьому цитокіни діють або у відносинах синергізму або антагонізму, каскадно індукують продукцію один одного, трансmodellують поверхневі рецептори до інших медіаторів [13].

Стимулююча або інгібуюча дія цитокінів здійснюється за допомогою скріплення їх з великою кількістю рецепторів на поверхні клітин. Кількість рецепторів цитокінів на клітині-мішені значно коливається залежно від виду цитокіна (від 100 до 100 000) [2,24].

Одні і ті самі цитокіни можуть виконувати різні функції. Цей феномен пояснюється плейотропністю і поліфункціональністю дії цитокінів, а також безліччю клітин-мішеней, на які вони діють. Також очевидно, що різні цитокіни можуть виконувати одну функцію. На початку 80-х років ХХ ст. в експериментах досліджено вплив лімфокінів (інтерлейкінів, інтерферонів) на процеси регенерації органів і тканин. Надалі іноземними дослідниками (S.M. Wahl; 1985) показано роль лімфокінів у регуляції функції фібробластів. Виявлено, що порушення секреції цитокінів може бути основною причиною розвитку тяжкого запального процесу та уповільненої регенерації тканин [22].

На сьогодні ні в кого не викликає сумнівів, що використання комплексу цитокінів заданої специфічності, а не окремих пептидів дає змогу більш різнобічно діагностувати репаративні процеси. Імунокоригувальна дія цитокінів може бути спрямована на клітини, які беруть участь у запаленні (мононуклеарні та поліморфноядерні фагоцити, Т-лімфоцити та ін.), у регенерації (фібробласти, ендотеліальні клітини та ін.), у розвитку імунної відповіді [26]. Можливі як мінімум три результати загоєння рани: нормальне, уповільнене і з утворенням гіпертрофічних спайок. Імунні фактори необхідні для всіх варіантів загоєння. За збалансованого співвідношення регенерації і запалення відбувається оптимальне загоєння. За імуносупресивного стану порушуються регенераторні процеси, розвиваються запальні реакції, а рани загоюються з частими ускладненнями. За третього варіанта утворюються гіпертрофічні спайки з активацією локальних клітинопосередкованих реакцій, підвищується експресія групи антигенів гістосумісності детермінантних молекул (HLA-DR-молекул) на фібробластах, спайкова тканина інфільтрується клітинами з рецепторами до інтерлейкіна (ІЛ) 2, накопичуються трансмембранні глікопротеїди 1 (CD1+), клітини Лангерганса [9,15,21,26].

Мета дослідження — дослідити рівень прозапальних цитокінів у ПР жінок репродуктивного віку з перитоніальними спайками.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 132 жінки з трубно-перитонеальним безпліддям. Усіх обстежених жінок поділено на дві групи: до I групи залучено 68 пацієнок до і після оперативної лапароскопії, які отримували запропонований нами алгоритм профілактики спайкового процесу; до II групи 64 пацієнтки, які до і після оперативної лапароскопії отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Розроблений алгоритм профілактики спайкового процесу в обстежених жінок наведено в попередній публікації [19].

З метою оцінювання вмісту прозапальних цитокінів в обстежених пацієнок до дослідження залучено 58 пацієнок з обох досліджуваних груп, верифікованих під час лапароскопії: з них 45 пацієнок з I–II стадіями спайкового процесу, 13 пацієнок з III–IV стадіями поширеності процесу. Контрольну групу (КГ) становили 30 жінок репродуктивного віку з непорушеною репродуктивною функцією без

спайкового процесу в малому тазі, яким проведено відповідно до чинних нормативних документів лапароскопічну стерилізацію з метою завершення репродуктивної функції.

Аналіз вмісту ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 і фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) у ПР як маркерів спайкового процесу проведено за допомогою імуноферментного аналізу з застосуванням стандартних наборів (R & D Systems, США). Проведення реакції і розрахунок результатів здійснено за стандартними умовами згідно з рекомендаціями виробника.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$ [17].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Обсяг ПР у жінок з перитонеально-тазовими спайками в середньому становив $16 \pm 4,8$ мл за I–II стадій спайкового процесу та $28 \pm 5,4$ мл — за III–IV стадій, у КГ — $9 \pm 2,4$ мл. За даними літератури, у нормі обсяг ПР становить у першу фазу менструального циклу 7–8 мл, у другу — 13–18 мл [4,21]. На основі отриманих даних можна зробити висновок, що збільшення обсягу ПР за спайкового процесу є проявом ексудативної фази запального процесу і підтверджує роль ПР у формуванні спайок.

У таблиці наведено дослідження рівнів проінфламаторних цитокінів у ПР жінок репродуктивного віку з перитонеально-тазовими спайками.

Дослідження вмісту прозапальних цитокінів у ПР показало, що їхні рівні виявилися достовірно вищими ($p < 0,01$) у жінок з I–II та III–IV стадіями спайкового процесу: ІЛ-1 — відповідно $192,5 \pm 34,8$ пг/мл та $268,4 \pm 48,3$ пг/мл; ІЛ-2 — відповідно $145,9 \pm 21,3$ пг/мл та $234,8 \pm 42,5$ пг/мл; ІЛ-6 — відповідно $118,7 \pm 8,4$ пг/мл та $698,4 \pm 22,6$ пг/мл; ФНП- α — відповідно $10,2 \pm 4,8$ пг/мл та $29,6 \pm 2,8$ пг/мл. У жінок КГ ці рівні були найнижчими: ІЛ-1 — $18,2 \pm 4,2$ пг/мл; ІЛ-2 — $22,4 \pm 4,3$ пг/мл; ІЛ-6 — $26,4 \pm 4,7$ пг/мл; а ФНП- α не виявлено.

Таблиця

Вміст цитокінів у перитонеальній рідині обстежених пацієнток (M±m, пг/мл)

| Цитокіни | КГ (n=30) | ОГ | |
|----------|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| | | I–II стадії спайкового процесу (n=45) | III–IV стадії спайкового процесу (n=13) |
| ІЛ-1 | 18,2±4,2 | 192,5±34,8* | 268,4±48,3* |
| ІЛ-2 | 22,4±4,3 | 145,9±21,3* | 234,8±42,5* |
| ІЛ-6 | 26,4±4,7 | 118,7±8,4* | 698,4±22,6* |
| ФНП-α | Не виявлено значущої кількості | 10,2±4,8* | 29,6±2,8* |

Примітка: * — $p < 0,01$ порівняно з показниками КГ.

У пацієнток з III–IV стадіями спайкового процесу вміст ІЛ-1 (268,4±48,3 пг/мл) у ПР був більше ніж в 1,4 раза вищим порівняно з I–II стадіями поширеності захворювання (192,5±34,8 пг/мл) та в 14 разів — порівняно з КГ (18,2±4,2 пг/мл). Така динаміка продукції ІЛ-1 може вказувати на переважну активацію гуморальної імунної відповіді за поширених форм перитонеальних спайок.

Під час дослідження ІЛ-6 у ПР виявлено високий його вміст у пацієнток з III–IV стадіями спайкового процесу (698,4±22,6 пг/мл), що достовірно ($p < 0,01$) був вищим за такий у пацієнток з I–II стадіями поширеності спайок (118,7±8,4 пг/мл) і в жінок КГ (26,4±4,7 пг/мл). Отримані дані свідчать про збільшення активності запального процесу за III–IV стадії спайкового процесу в малому тазі.

Вміст ФНП-α у ПР був достовірно вищим у жінок з III–IV стадіями спайкового процесу — 29,6±2,8 пг/мл проти 10,2±4,8 пг/мл у пацієнток з I–II стадіями спайкового процесу, а найнижчим — у жінок КГ.

Деякі дані свідчать про значне зростання вмісту ІЛ-1 та ІЛ-6 у ПР і підвищення рівня продукції цих цитокінів перитонеальними

макрофагами в пацієнток з гострими запальними гінекологічними захворюваннями [11]. Підвищена продукція ІЛ-1 і ФНП-α в разі запалення інфекційної або травматичної природи корелює зі збільшенням кількості й тяжкості спайок [4,11]. На відміну від ІЛ-1 і ФНП-α, про роль ІЛ-6 у процесі спайкоутворення існують суперечливі дані. Деякі автори вважають, що ІЛ-6 бере участь у формуванні спайок, проявляючи властивості прозапального цитокіна [21].

Наявність подібних суперечностей вказує на те, що питання адгезіогенезу досі залишаються предметом наукових дискусій. Визначення рівнів прозапальних цитокінів у ПР пацієнток репродуктивного віку може допомогти прогнозувати їх утворення та рецидив.

Висновки

Проведені дослідження показали, що зі збільшенням поширення спайкового процесу значуще достовірно підвищується вміст цитокінів у ПР, при цьому ПР відіграє значну роль у його формуванні.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abudukeyoumu A, Li MQ, Xie F. (2020). Transforming growth factor-β1 in intrauterine adhesion. *Am J Reprod Immunol.* 84 (2): e13262. doi:10.1111/aji.13262.
2. Aref-Adib M, Phan T, Ades A. (2019). Preventing adhesions in laparoscopic surgery: the role of anti-adhesion agents. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 21 (3): 185 015–192.
3. Bahatko OV. (2018). Retrospektyvnyi analiz anamnezu zhinok z trubno-perytonealnoiu formoiu bezpliddia. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorov'ia Ukrainy.* 4: 5–10. [Багатко ОВ. (2018). Ретроспективний аналіз анамнезу жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 4: 5–10].
4. Carson SA, Kallen AN. (2021). Diagnosis and management of infertility: a review. *Jama.* 326; 1: 65–76.
5. Dubossarskaia ZM, Hrek LP. (2016). Rol pro- y protyvvospalytelnykh tsytokynov v voznyknovenny syndroma khronycheskoi tazovoi boly u patsyentok s vospalytelnyu protsessamy orhanov maloho taza. *Reproduktyvnoe zdorove. Vostochnaia Evropa.* 3: 322–330. [Дубоссарская ЗМ, Грек ЛП. (2016). Роль про- и противовоспалительных цитокинов в возникновении синдрома хронической тазовой боли у пациенток с воспалительными процессами органов малого таза. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 3: 322–330].
6. Feinberg EC. (2018). True, true, and unrelated: tubal patency, tubal architecture, and tubal function. *Fertil Steril.* 110: 646–647. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.007.
7. Hager M, Ott J, Holzer I, Seemann R, Kurz C, Parry JP. (2020). Hysteroscopic Assessment of Tubal Patency: A

- Randomized Comparison between the Flow and Parryscope Techniques. *J Minim Invasive Gynecol.* 27: 1552–1557.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2020.01.014.
8. Gu P, Yang X, Zhao X, Xu D. (2021). The value of transvaginal 4-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography in predicting the necessity of assisted reproductive technology for women with tubal factor infertility. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery.* 11; 8: 3698.
 9. Kany S, Vollrath JT, Relja B. (2019, Nov 28). Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 20 (23): 6008. doi: 10.3390/ijms20236008. PMID: 31795299; PMCID: PMC6929211.
 10. Konci R, Caminsky N, Tulandi T, Dahan MH. (2020). Supplements to conventional treatment after hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 42 (8): 984–1000. doi: 10.1016/j.jogc.2019.09.008.
 11. Koninckx PhR. (2016). Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain and fatigue. *Fertil. Steril.* 106; 5: 998–1010.
 12. Kurtulus I, Basim S, Ozdenkaya Y. (2022). Can serum tumor necrosis factor-alpha predict peritoneal adhesions prior to secondary laparoscopic procedures? *Journal of Visceral Surgery.* S1878-7886(22)00181-3.
 13. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. (2021). Cytokines: From clinical significance to quantification. *Advanced Science.* 8 (15): 2004433.
 14. Ma H, Hong M, Duan J et al. (2013). Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One.* 8; 2: e55200.
 15. Melnychenko HN, Kvashnina AA, Vasylychenko LV, Vesilyk NL. (2016). Suchasni uivlennia pro patohenez perytonealnykh spaiok u ditei. *Klinichna khirurgiia.* 12: 72–75. [Мельниченко ГН, Квашніна АА, Васильченко ЛВ, Весілик НЛ. (2016). Сучасні уявлення про патогенез перитонеальних спайок у дітей. *Клінічна хірургія.* 12: 72–75].
 16. Melnichenko MG, Kvashnina AA. (2019). Peritoneal regeneration and pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions formation. *Surgery of Ukraine.* 3: 88–93. [Мельниченко МГ, Квашніна АА. (2019). Регенерація очеревини та патогенез формування післяопераційних перитонеальних спайок. *Хірургія України.* 3: 88–93].
 17. Mintser OP. (2018). Statystychni metody doslidzhennia pry vykonanni naukovykh robit. *Praktychna medytsyna.* 8: 112–118. [Мінцер ОП. (2018). Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. *Практична медицина.* 8: 112–118].
 18. Promberger R, Simek IM, Nouri K, Obermaier K, Kurz C, Ott J. (2018). Accuracy of Tubal Patency Assessment in Diagnostic Hysteroscopy Compared with Laparoscopy in Infertile Women: A Retrospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 25: 794–799. doi: 10.1016/j.jmig.2017.11.020.
 19. Romanenko TH, Shahanov PF. (2021). Profilyaktyka rozvytku perytonealnykh tazovykh zluk u zhinkov reproduktyvnoho viku. *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky.* 5: 48–55. [Романенко ТГ, Шаганов ПФ. (2021). Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 5: 48–55].
 20. Tang J, Xiang Z, Bernards MT, Chen S. (2020). Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models. *Acta biomaterialia.* 116: 84–104.
 21. Volianska AH. (2016). Patohenytychne obgruntuvannia profilyaktyky spaikovoho protsesu pry hinekologichnykh operatsiakh u zhinkov reproduktyvnoho viku (kliniko-ekspyrymentalne doslidzhennia). Kyiv: DU «Instytut pediatrii, akusherstva i hinekologii» NAMN Ukrainy. [Волянська АГ. (2016). Патогенетичне обґрунтування профілактики спайкового процесу при гінекологічних операціях у жінок репродуктивного віку (клініко-експериментальне дослідження). Київ: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України].
 22. Wahl SM. (1985). The role of lymphokines and monokines in fibrosis. *Ann NY Acad Sci.* 460: 224–231. doi: 10.1111/j.1749-6632.1985.tb51170.x. PMID: 3868948.
 23. Wang S, Duan H, Li B, Wang Y, Guo Z, Zhu X. (2022). Efficacy of Freeze-Dried Amnion Grafts on Cytokines in Uterine Exudates Following Hysteroscopic Adhesiolysis of Severe Intrauterine Adhesions. *International Journal of General Medicine.* 15: 1703–1713.
 24. Whiteside TL. (2002). Cytokine assays. *Biotechniques.* 33: S4–S15.
 25. Yuan L, Jingying H, Xiujuan C, Chengying L, Xiaochen H, Xiumei X, Yulong Z, Zihua C. (2019). Predictive value of a modified classification of fallopian tube status on prognosis of tubal factor infertility after laparoscopic surgery. *Medicine (Baltimore).* 98: e14952. doi: 10.1097/MD.0000000000014952.
 26. Zhang JM, An J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 45 (2): 27–37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e. PMID: 17426506; PMCID: PMC2785020.

Відомості про авторів:

Шаганов Павло Федорович — аспірант каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-5828-1752>.

Стаття надійшла до редакції 14.12.2022 р.; прийнята до друку 27.02.2023 р.