

DOI: 10.52705/2788-6190-2023-02-13
УДК 618.34-002:616.381-007.274-005.2:576.3

Прозапальні цитокіни в перитонеальній рідині у жінок із перитонеальними спайками

П. Ф. Шаганов

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

Мета дослідження: дослідження рівня прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині у жінок репродуктивного віку із перитонеальними спайками.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 58 пацієнток верифікованих під час лапароскопії. Із них 45 пацієнтки із I–II стадією спайкового процесу, 13 – із III–IV стадією поширеності процесу. До контрольної групи увійшли 30 жінок репродуктивного віку з непорушеною репродуктивною функцією без спайкового процесу у малому тазі, яким була виконана лапароскопічна стерилізація. Проводили аналіз вмісту ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 та фактора некрозу пухлин альфа у перитонеальній рідині.

Результати. Проведені дослідження вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 ($192,5 \pm 34,8$ пг/мл та $268,4 \pm 48,3$ пг/мл), ІЛ-2 ($145,9 \pm 21,3$ пг/мл та $234,8 \pm 42,5$ пг/мл), ІЛ-6 ($118,7 \pm 8,4$ пг/мл та $698,4 \pm 22,6$ пг/мл) та ФНП- α ($10,2 \pm 4,8$ пг/мл та $29,6 \pm 2,8$ пг/мл) у перитонеальній рідині продемонстрували, що їх рівні виявилися достовірно вищими ($p < 0,01$) у жінок із поширеними стадіями спайкового процесу і найменшими у КГ – $18,2 \pm 4,2$ пг/мл, $22,4 \pm 4,3$ пг/мл та $26,4 \pm 4,7$ пг/мл відповідно. Рівень ІЛ-6 – $698,4 \pm 22,6$ пг/мл у перитонеальній рідині у пацієнток із III–IV стадіями спайкового процесу був достовірно вище ($p < 0,01$) рівня ІЛ-6 – $118,7 \pm 8,4$ пг/мл у перитонеальній рідині жінок із I–II стадією поширення спайок, у контрольній групі – $26,4 \pm 4,7$ пг/мл.

Висновки. Зі збільшенням спайкового процесу спостерігається значуще достовірне збільшення вмісту цитокінів у перитонеальній рідині. Водночас перитонеальна рідина відіграє значну роль у його формуванні.

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

Проблема спайкового процесу у малому тазі до сьогодні залишається особливо актуальною у гінекології. Важливість вивчення патогенезу спайкового процесу та можливостей профілактики і лікування з урахуванням нових даних безперечна ще й тому, що частота трубно-перитонеального безпліддя у шлюбі залишається цілком високою. Так, аналіз структури причин безпліддя у шлюбі свідчить, що головне місце серед жіночих факторів безпліддя посідають трубно-перитонеальні форми, частота яких досягає 30–70% [1–5].

Провідну роль у формуванні спайок відіграє патологічне зниження перитонеальної фібринолітичної активності у відповідь на запалення та операційну травму. Дослідження як на тваринних моделях, так і за участю людини, продемонстрували, що два чинники переважно призводять до зменшення фібринолізу:

- зниження місцевої активності тканинного активатора плазміногену (tPA),
- підвищення активності інгібітору активації плазміногену (PAI-1) локально та системно.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Саме баланс між активністю tPA і PAI-1 відіграє провідну роль у патологічному спайкоутворенні, причому дисбаланс корелює із тяжкістю спайкового процесу. Отже, патологічне спайкоутворення є мультифакторним станом, розвиток якого зумовлений комбінацією різних чинників, багато з яких детерміновані генетично, місцевими і системними реакціями організму, а також особливостями хірургічного лікування [6]. Зміни імунної реакції виражаються в пригніченні Т-клітинного імунітету й активації поліклональних В-клітин, що ініціюють каскад реакцій, в які залучені хемокіни, цитокіни і фактори росту [7, 8].

Загальна схема розвитку цих реакцій полягає в збільшенні активності прозапальних цитокінів разом із 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 кровотоці відповідає за виникнення болю [8].

Спайковий процес, як вже доведено, є результатом 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 [9]. Відомо, що формування тазових спайок пов'язано із запаленням, яке зумовлене операціями, ендометріозом чи інфекційними факторами. Для кращого розуміння зв'язку між інфекційним процесом (запаленням) і формуванням спайок було досліджено виділення та регуляцію окремих цитокінів у перитонеальній рідині [10–12].

До гуморальних і клітинних чинників належать імунокомпетентні клітини, білки, медіатори запалення і біологічно активні речовини (БАР). Виявлена також тривала активність перитонеальних фагоцитів і надмірне накопичення вільних радикалів кисню в перитонеальній рідині. Ці результати корелюють з даними, які отримані при цитологічному й ультраструктурному дослідженні перитонеальної рідини, що виявили протягом тривалого часу високий вміст поліморфно ядерних лейкоцитів, високі концентрації високоактивованих макрофагів і активованих огрядних клітин при низькому вмісті резидентних макрофагів, що спостерігалось у випадках утворення грубих післяопераційних спайок [13].

На сьогодні відомо біля 100 БАР (медіаторів запалення, цитокінів, інтерлейкінів, інтерферонів) [14–17]. Провідна роль у регуляції активності і синхронізації дії імунокомпетентних клітин належить розчинним чинникам міжклітинної взаємодії – цитокинам. Вони беруть участь в активації запального процесу (прозапальні цитокіни), залучають клітинний інфільтрат (хемокіни), регулюють ріст, проліферацію і диференціювання клітин (фактори росту), зупиняють запалення (протизапальні цитокіни).

Досліджено, що цитокіни – це низькомолекулярні білкові регуляторні речовини, які продукуються клітинами і здатні моделювати їх функціональну активність. При фізіологічному стані спектр їх вузький, але при стресі, запаленні, пошкодженнях значно поширюється кількісний і якісний склад цитокінів, які володіють як місцевою, так і дистантною активністю [18, 19].

Цитокіни продукуються різними клітинами:

- ендотеліоцитами,
- кератиноцитами,
- фібробластами,
- макрофагами,

- нейтрофілами,
- лімфоцитами,
- тромбоцитами,
- стромальними та іншими клітинами [19].

Дія їх реалізується за сітковим принципом, тобто інформація, яка передається клітиною, міститься не в індивідуальному пептиді, а в наборі регуляторних цитокінів. Водночас в діях цитокінів спостерігається синергізм або антагонізм, вони каскадно індукують продукцію один одного, трансмоделюють поверхневі рецептори до інших медіаторів [19].

Стимулююча або інгібувальна 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 цитокіну (від 100 до 100 000) [18, 20].

Одні і ті самі цитокіни можуть виконувати різні функції. Цей феномен пояснюється плеiotропністю та поліфункціональністю дії цитокінів, а також безліччю клітин-мішеней, на які вони діють. Отже, різні цитокіни можуть виконувати одну функцію. На початку 80-х років XX століття в експериментах досліджено вплив лімфокінів (інтерлейкінів, інтерферонів) на процеси регенерації органів і тканин. Надалі іноземні дослідники Fahsy T. (1991) та Robertson J.G. (1996) зазначили роль лімфокінів у регуляції функції фібробластів. Виявилось, що порушення секреції цитокінів може бути основною причиною, що призводить до розвитку важкого запального процесу та уповільненої регенерації тканин [21].

Сьогодні немає сумнівів, що використання комплексу цитокінів заданої специфічності, а не окремих пептидів, дає можливість більш різносторонньо діагностувати репаративні процеси. Імунокорегуюча дія цитокінів може бути спрямована на клітини, які беруть участь у запаленні (мононуклеарні та поліморфноядерні фагоцити, Т-лімфоцити тощо), у регенерації (фібробласти, ендотеліальні клітини тощо), у розвитку імунної відповіді [22].

Відомі як мінімум три результати загоєння рани:

- нормальне,
- уповільнене,
- з утворенням гіпертрофічних спайок.

Імунні чинники необхідні для всіх варіантів загоєння. При збалансованому співвідношенні регенерації і запалення відбувається оптимальне загоєння. При імуносупресивному стані порушуються регенераторні процеси, розвиваються запальні реакції, рани загоюються з частими ускладненнями. При третьому варіанті утворюються гіпертрофічні спайки з активацією локальних клітинно-опосередкованих реакцій, підвищується експресія HLA-DR – молекул на фібробластах, спайкова тканина інфільтрується клітинами з рецепторами до ІЛ-2, накопичуються CD 1+ клітини Лангерганса [23–25].

Мета дослідження: аналіз рівня прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині у жінок репродуктивного віку з перитоніальними спайками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 132 жінки з трубно-перитонеальним безпліддям. Усі обстежені жінки були розподілені на дві групи:

- І група – 68 пацієнток до і після оперативної лапароскопії, які отримували запропонований нами алгоритм профілактики спайкового процесу;

- II група – 64 пацієнток, які до і після оперативної лапароскопії отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи [26].

З метою оцінювання вмісту прозапальних цитокінів у дослідження було включено 58 пацієнток з обох досліджуваних груп, верифікованих під час лапароскопії: із них 45 пацієнток із I–II стадією спайкового процесу, 13 пацієнток – із III–IV стадією поширеності процесу.

До контрольної групи (КГ) увійшли 30 жінок репродуктивного віку з непорушеною репродуктивною функцією без спайкового процесу у малому тазі, яким проводили лапароскопічну стерилізацію з метою завершення генеративної функції щодо існуючих нормативних документів.

Аналіз змісту інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактора некрозу пухлин альфа (ФНП-α) у перитонеальній рідині проводили за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням стандартних наборів (R&D Systems, США) як маркерів спайкового процесу. Проведення реакції і розрахунок результатів здійснювали за стандартних умов згідно з рекомендаціями виробника.

Статистичне оброблення результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності за $p < 0,05$ [27].

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 перитонеальної рідини (ПР) у жінок із перитонеально тазовими спайками у середньому становив $16 \pm 4,8$ мл у разі 1–2 стадії спайкового процесу та $28 \pm 5,4$ мл – 3–4 стадії, у контрольній групі – $9 \pm 2,4$ мл. За даними літератури, у нормі обсяг ПР становить у першу фазу менструального циклу 7–8 мл, у другу фазу – 13–18 мл [10, 12]. На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що збільшення обсягу ПР за наявності спайкового процесу є проявом ексудативної фази запального процесу і підтверджує роль ПР у формуванні спайок.

Існують дані, що свідчать про значне зростання змісту ІЛ-1 та ІЛ-8 у ПР і підвищення рівня продукції цих цитокінів перитонеальними макрофагами у пацієнток з гострими запальними гінекологічними захворюваннями [11]. Підвищена продукція ІЛ-1 і ФНП-α у разі запаленої інфекційної чи травматичної природи корелює із зростанням кількості і тяжкості спайок [11, 12]. На відміну від ІЛ-1 і ФНП-α, щодо ролі ІЛ-6 у процесі спайкоутворення існують суперечливі дані. Деякі автори вважають, що ІЛ-6 бере участь у формуванні спайок, проявляючи властивості прозапального цитокіну [10].

Наявність подібних суперечностей свідчить про те, що питання адгезіогенезу залишаються досі предметом наукових дискусій. Визначення рівнів прозапальних цитокінів у ПР у пацієнток репродуктивного віку може надати істотну допомогу у прогнозуванні їх утворення та рецидиву.

У таблиці наведено показники рівнів проінфламаторних цитокінів у ПР жінок репродуктивного віку із перитонеально тазовими спайками.

Проведені дослідження вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 ($192,5 \pm 34,8$ пг/мл та $268,4 \pm 48,3$ пг/мл), ІЛ-2 ($145,9 \pm 21,3$ пг/мл та $234,8 \pm 42,5$ пг/мл), ІЛ-6 ($118,7 \pm 8,4$ пг/мл та $698,4 \pm 22,6$ пг/мл) та ФНП-α ($10,2 \pm 4,8$ пг/мл та $29,6 \pm 2,8$ пг/мл) у перитонеальній

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

Цитокіни	КГ, n=30	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.

рідині продемонстрували, що їх рівні виявилися достовірно вищими ($p < 0,01$) у жінок із поширенням стадій спайкового процесу і найменшими у контрольній групі – 18,2±4,2 пг/мл, 22,4±4,3 пг/мл та 26,4±4,7 пг/мл відповідно.

У пацієнток із III–IV стадіями спайкового процесу вміст ІЛ-1 (268,4±48,3 пг/мл) у перитонеальній рідині був більш ніж в 1,4 раза вищим порівняно з I–II стадією поширеності захворювання (192,5±34,8 пг/мл) та у 14 раз вищим порівняно з контрольною групою (18,2±4,2 пг/мл). Така динаміка продукції ІЛ-1 може свідчити про переважну активацію гуморальної імунної відповіді у разі поширених форм перитонеальних спайок.

Під час дослідження рівня ІЛ-6 (698,4±22,6 пг/мл) у перитонеальній рідині було виявлено високий його вміст у пацієнток із III–IV стадіями спайкового процесу, що достовірно перевищував ($p < 0,01$) рівень ІЛ-6 – 118,7±8,4 пг/мл у перитонеальній рідині жінок із I–II стадією поширеності спайок і у контрольній групі – 26,4±4,7 пг/мл. Отримані дані свідчать про збільшення активності запального процесу за наявності III–IV стадій спайкового процесу у малому тазі.

Вміст ФНП-α у ПР був достовірно вищим у жінок із III–IV стадією спайкового процесу – 29,6±2,8 пг/мл проти 10,2±4,8 пг/мл у пацієнток із I–II стадією спайкового процесу, а найменшим – у контрольній групі.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать, що зі збільшенням поширеності спайкового процесу спостерігається значуще достовірне збільшення вмісту цитокінів у перитонеальній рідині. Водночас перитонеальна рідина відіграє значну роль у його формуванні.

Proinflammatory cytokines in peritoneal fluid in women with peritoneal adhesions**P. F. Shaganov**

The objective: 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 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 consisted of 30 women of reproductive age with intact reproductive function without adhesions in the pelvis, who underwent laparoscopic sterilization. The content of IL-1, i IL-2, IL-6 and tumor necrosis factor alpha in the peritoneal fluid was analyzed.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Results. Studies of the content of pro-inflammatory cytokines IL-1 (192.5 ± 34.8 pg/ml and 268.4 ± 48.3 pg/ml), IL-2 (145.9 ± 21.3 pg/ml and 234.8 ± 42.5 pg/ml), IL-6 (118.7 ± 8.4 pg/ml and 698.4 ± 22.6 pg/ml) and TNF- α (10.2 ± 4.8 pg/ml and 29.6 ± 2.8 pg/ml) in peritoneal fluid showed that their levels were significantly higher ($p < 0.01$) in women with widespread stages of the adhesion process and the lowest in CG – 18.2 ± 4.2 pg, respectively/ml, 22.4 ± 4.3 pg/ml and 26.4 ± 4.7 pg/ml. The level of IL-6 – 698.4 ± 22.6 pg/ml in the peritoneal fluid of patients with III–IV stages of the adhesion process was significantly higher ($p < 0.01$) than the level of IL-6 – 118.7 ± 8.4 pg/ml in the peritoneal fluid of women with stage I–II spread of adhesions and in the control group – 26.4 ± 4.7 pg/ml.

Conclusions. With the increase in the prevalence of the adhesion process, there is a significant reliable increase in the content of cytokines in the peritoneal fluid, while the peritoneal fluid plays a significant role in its formation.

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

Відомості про автора

Шаганов Павло Федорович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 804-33-11. E-mail: shahanov@i.ua
ORCID: 0000-0002-5828-1752

Information about author

Shaganov Pavlo F. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine, Kyiv, tel.: (067) 804-33-11. E-mail: shahanov@i.ua
ORCID: 0000-0002-5828-1752

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Yuan L, Jingying H, Xiujuan C, Chengying L, Xiaochen H, Xiurmei X, Yulong Z, Zihua C. Predictive value of a modified classification of fallopian tube status on prognosis of tubal factor infertility after laparoscopic surgery. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14952. 10.1097/MD.00000000000014952
2. Feinberg EC. True, true, and unrelated: tubal patency, tubal architecture, and tubal function. *Fertil Steril* 2018;110:646-7. 10.1016/j.fertnstert.2018.06.007
3. Promberger R, Simek IM, Nouri K, Obermaier K, Kurz C, Ott J. Accuracy of Tubal Patency Assessment in Diagnostic Hysteroscopy Compared with Laparoscopy in Infertile Women: A Retrospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:794-9. 10.1016/j.jmig.2017.11.020
4. Hager M, Ott J, Holzer I, Seemann R, Kurz C, Parry JP. Hysteroscopic Assessment of Tubal Patency: A Randomized Comparison between the Flow and Parryscope Techniques. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:1552-7.e1. 10.1016/j.jmig.2020.01.014
5. Gu, P., Yang, X., Zhao, X., & Xu, D 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. – 2021. – Т. 11. – №. 8. – С. 3698.
6. Багатсько О. В. Ретроспективний аналіз анамнезу жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя / О. В. Багатсько // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2018. – № 4. – С. 5–10.
7. Мельниченко М. Г., Квашніна А. А., Квашніна А. А. Регенерація очеревини та патогенез формування післяопераційних перитонеальних спайок. – 2019.
8. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study / H. Ma, M. Hong, J.Duan [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol.8, N2. – P. e55200.
9. Дубоссарская З. М. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в возникновении синдрома хронической тазовой боли у пациенток с воспалительными процессами органов малого таза / З. М. Дубоссарская, Л. П. Грек // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – № 3. – С. 322–30.
10. Волянська А. Г. Патогенетичне обґрунтування профілактики спайкового процесу при гінекологічних операціях у жінок репродуктивного віку (клініко-експериментальне дослідження) // Київ: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України. – 2016.

11. Koninckx Ph. R. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain and fatigue / Ph. R. Koninckx // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106, No. 5. – P. 998–1010.
12. Carson S. A., Kallen A. N. Diagnosis and management of infertility: a review // *Jama.* – 2021. – Т. 326. – №. 1. – С. 65–76.
13. Kurtulus I., Basim S., Ozdenkaya Y. Can serum tumor necrosis factor-alpha predict peritoneal adhesions prior to secondary laparoscopic procedures? // *Journal of Visceral Surgery.* – 2022.
14. Tang, J., Xiang, Z., Bernards, M. T., & Chen, S. (2020). Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models. *Acta biomaterialia*, 116, 84–104.
15. 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*, 1703–13.
16. Konci R, Caminsky N, Tulandi T, Dahan MH. Supplements to conventional treatment after hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(8):984–1000. doi:10.1016/j.jogc.2019.09.008
17. Abudukeyoumu A, Li MQ, Xie F. Transforming growth factor-1 in intrauterine adhesion. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(2):e13262. doi:10.1111/aji.13262
18. Whiteside, Theresa L. «Cytokine assays.» *Biotechniques* 33 (2002): S4-S15.
19. Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H. A., & Liu, G. (2021). Cytokines: From clinical significance to quantification. *Advanced Science*, 8(15), 2004433.
20. Aref-Adib, M., Phan, T., & Ades, A. (2019). Preventing adhesions in laparoscopic surgery: the role of anti-adhesion agents. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 21(3), 185–92.
21. Wahl SM. The role of lymphokines and monokines in fibrosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;460:224–31. doi: 10.1111/j.1749-6632.1985.tb51170.x. PMID: 3868948.
22. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007 Spring;45(2):27–37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e. PMID: 17426506; PMCID: PMC2785020.
23. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 28;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008. PMID: 31795299; PMCID: PMC6929211.
24. Волянська АГ. Патогенетичне обґрунтування профілактики спайкового процесу при гінекологічних операціях у жінок репродуктивного віку (клініко-експериментальне дослідження) [автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук]. Київ: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України; 2016. 21 с.
25. Мельниченко Г.Н, Квашніна А.А, Васильченко Л.В, Весілік Н.Л. Сучасні уявлення про патогенез перитонеальних спайок у дітей. *Клінічна хірургія.* 2016;12:72–5.
26. Романенко Т.Г., Шаганов П.Ф. Профілактика розвитку перитонеальних тазових злук у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки* 2021;(5): 48–55.
27. Мінцер О.П. Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. *Практична медицина.* 2018; (8):112–8.