

et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. 2011, Volume 270, Issue 4, pages 327–338.

2. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Говорун В.М. и соавт. Роль вируса Эпштейна-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. *International Journal of Immunorehabilitation*. 2000, 2(1): 102-110.

3. Kondo K. Chronic fatigue syndrome and herpesvirus reactivation. *Nihon Rinsho*. 2007; 65(6): 1043-8.

4. Robertson E, editor. Epstein-Barr virus. 1st edition Vol. 1. Caister Academic Press; Norfolk, England: 2005.

5. Schmiedel D., Tai J., Levi-Schaffer F., et al. Human Herpesvirus 6B Downregulates Expression of Activating Ligands during Lytic Infection To Escape Elimination by Natural Killer Cells. *J Virol*. 2016 Oct 14;90(21):9608-9617.

6. Xiao N, Chen Q, Cai S. Regulation and evasion of host immune responses by Epstein-Barr virus. *Wei Sheng Wu Xue Bao*. 2016 Jan 4;56(1):19-25.

7. Albanese M., Tagawa T., Bouvet M., et al. Epstein-Barr virus microRNAs reduce immune surveillance by virus-specific CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Oct 18;113(42):E6467-E6475.

8. Tsai SY, Yang TY, Chen HJ, et al. Increased risk of

chronic fatigue syndrome following herpes zoster: a population-based study. *Eur J Clin*

Microbiol Infect Dis. 2014 Sep;33(9):1653-9.

9. Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, Fitzgerald JT. IgM serum antibodies to Epstein-Barr virus are uniquely present in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *In Vivo* 2004; 18:101–106.

10. Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun*. 2012 Jan;26(1):24-31.

11. Russell L., Broderick G. Taylor R., et al. Illness progression in chronic fatigue syndrome: a shifting immune baseline. *BMC Immunol*. 2016 Mar 10;17:3.

12. Maes M., Bosmans E., Kubera M. Increased expression of activation antigens on CD8+ T lymphocytes in Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: inverse associations with lowered CD19+ expression and CD4+/CD8+ ratio, but no associations with (auto) immune, leaky gut, oxidative and nitrosative stress biomarkers. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(5):439-46.

13. Read R., Spickett G., Harvey J., et al. IgG1 subclass deficiency in patients with chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 1988, 1(8579): 241–242.

ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ

Маликова Д.Б., Курбанов Д.Д., Мусаходжаева Д.А.

Андижанский государственный медицинский институт, Ташкентский педиатрический медицинский институт, РНЦ Иммунологии РУз, Андижан, Ташкент, Узбекистан

EVALUATION OF LOCAL IMMUNITY IN INFLAMMATORY GENESIS STERILITY

Malikov, D. B., Kurbanov D. D., Musaходжаева D. A.

Andijan State Medical Institute, Tashkent Pediatric Medical Institute, RSC Immunology RUz, Andijan, Tashkent, Uzbekistan

Бесплодным принято считать брак, в котором при регулярной половой жизни и отсутствии контрацепции беременность не наступает в течение 1 года. Частота бесплодия в развитых странах составляет 15-20%, из них на женское бесплодие приходится 50-60%. Наиболее распространёнными формами женского бесплодия являются трубно-перитонеальная (35-60%), эндокринная (ановуляторная) (30-40%) формы, генитальный эндометриоз (25%) [2,5,6]. Хронический воспалительный процесс органов гениталий является одной из важных причин бесплодия. Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в орга-

низме приводит к выраженным изменениям в структуре органов гениталий [1,2]. В условиях постоянного присутствия повреждающего агента не происходит завершения заключительной фазы воспаления – регенерации, нарушается тканевой гомеостаз и формируется целый каскад вторичных повреждений. Вызванные нарушения приводят к ишемии и гипоксии ткани [3,4,5]. Активированные макрофаги в очаге воспаления являются источником активных форм кислорода и перекиси водорода и запускают процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран. Постоянная антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы вызывает её

функциональную перегрузку и развитие вторичных иммунодефицитов. Выявлены существенные изменения параметров иммунитета у больных с хроническим сальпингитом в виде активации клеточных и гуморальных провоспалительных реакций, изменения количества Т-лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов, титров IgM, IgA, IgG [3,4,6]. Наряду с морфологическими изменениями нарушение иммунных реакций на локальном уровне могут явиться пусковыми механизмами развития бесплодия [4,6].

Целью работы явилась оценка параметров локального иммунитета у женщин с хроническими заболеваниями органов гениталий в зависимости от наличия инфекционных факторов.

Материал и методы исследования. Обследованы 84 женщины с бесплодием в возрасте от 18 до 35 лет, обратившиеся в женскую консультативную поликлинику №7 г. Андижана. Диагноз хронического воспаления органов гениталий у всех больных был поставлен на основании клинико-инструментального обследования. Верификация инфекций, передающихся половым путем (ИППП), ставился на основании обнаружения в диагностическом титре специфических антител к TORCH-инфекциям класса Ig G и IgM методом ИФА. Обследованные женщины были разделены на 2 группы: I группа – 48 женщин, у которых диагностировали сальпингоофарит. У 36 пациенток, составивших II-ю группу, сальпингоофарит сочетался с другими гинекологическими заболеваниями: хроническим эндометритом, эндоцервицитом и неспецифическим кольпитом. Контрольную группу составили 30 соматически здоровых женщин репродуктивного возраста, в анамнезе которых отсутствовали гинекологические заболевания.

Иммунологические исследования проводились изучением количественного определения лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8, CD16, CD95 с помощью моноклональных антител серии LT (Ин-т иммунологии, ТОО «Сорбент», Москва, Россия) в цервикальной жидкости в реакции поверхностной иммуофлюоресценции. Для определения уровня ЦИК использовали тест-набор Ташкентского малого предприятия «Нихол». Метод основан на нефелометрии различной растворимости мономеров иммуноглобулинов в составе иммунных комплексов при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000). Фагоцитарная активность нейтрофилов оценивалась по поглощению лейкоцитами латексных частиц.

Статистическая обработка полученных дан-

ных включала вычисление среднего арифметического значения показателя и стандартных ошибок по методу Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Изучение соматического анамнеза показало, что наиболее распространенной патологией оказалась анемия различной степени тяжести, которой страдали 59% женщин I группы и 64,3% – II группы.

У женщин II группы заболевания встречались чаще, чем у женщин I группы. Изучение репродуктивного анамнеза показало, что у 28 женщин II группы было 84 беременностей, из которых 10 (11,9%) закончились своевременными родами, 5 (5,9%) преждевременными родами, 3 (3,6%) искусственным абортom и 66 (78,5%) самопроизвольным абортom. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что у женщин 2-й группы большое число перенесенных абортов могли стать причиной развития хронических воспалительных процессов в малом тазу.

Из гинекологических заболеваний преобладали нарушение менструального цикла. По данным анамнеза болевой синдром наблюдался несколько чаще у пациенток II-ой группы, также как и дисменорея, имевшая место у каждой 4-й больной этой же группы.

Анализ результатов иммунологического исследования показал, что у женщин с I-й группы в цервикальной слизи наблюдалось некоторое угнетение активности локального иммунитета. Уровень CD3+ и CD4+-лимфоцитов был достоверно снижен, как в I группе, так и у пациенток II группы ($P < 0,01$). Однако у пациенток с сопутствующими гинекологическими заболеваниями наблюдался более глубокий дефицит – уровень Т-лимфоцитов составил в среднем $43,4 \pm 1,1\%$ ($P < 0,01$), а в I группе – $47,8 \pm 1,2\%$ против $55,2 \pm 1,3\%$ в контроле ($P < 0,05$). Уровень CD4+-лимфоцитов был сниженным в 1,3 раза у женщин с хроническим сальпингоофаритом ($P < 0,05$), а у женщин II группы наблюдалось достоверное снижение в 1,67 раза ($13,9 \pm 0,8\%$) по сравнению с данными контрольной группы ($24,3 \pm 1,0\%$) ($P < 0,01$).

Одним из важнейших механизмов, вовлеченных в защиту от повреждающего действия антигенов различных микроорганизмов, является определенная субпопуляция Т-клеток – Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, а именно, увеличение их количества и активности. По сообщениям различных авторов, большинство лимфоцитов в цервикальной жидкости являются CD8+-клетки, количество которых превалирует

над CD4+-клетками [3,5]. У женщин I группы количество CD8+-клеток был на уровне контрольных значений, в то время как у женщин II группы уровень CD8+-лимфоцитов достоверно снизился – $13,9 \pm 0,8\%$ по сравнению с показателями контрольной группой $27,6 \pm 1,09\%$, ($P < 0,05$).

Хронический сальпингоофарит характеризовался повышенным содержанием лимфоцитов с молекулой апоптоза – CD95+-лимфоцитов. Максимальное содержание наблюдалось у женщин с хроническим сальпингоофарит и с сопутствующими гинекологическими заболеваниями – $31,8 \pm 1,3\%$ против $19,8 \pm 1,1\%$ в контрольной группе ($P < 0,01$), которое косвенно может свидетельствовать об угнетении процессов апоптоза при данной форме заболевания.

Молекула CD16+ в лимфоцитарном гейте экспрессируется, в основном на NK-клетках, а содержание клеток, экспрессирующих её в цервикальной слизи у женщин, составляющих контрольную группу, в среднем было $11,3 \pm 0,5\%$, а в группе женщин с хроническими заболеваниями этот показатель характеризовался достоверно сниженным содержанием ($P < 0,05$), в то время как у женщин 2-й группы число CD16+-клеток было сниженным почти в два раза ($P < 0,01$).

Одной из наиболее важных функциональных характеристик нейтрофилов является их фагоцитарная активность. У женщин с сальпингоофоритом широко распространена функциональная недостаточность фагоцитов. Наши исследования показали, что процентное содержание фагоцитарной активности нейтрофилов в цервикальной слизи женщин первой группы характеризуется достоверным снижением ($P < 0,01$). Образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в организме является одним из компонентов нормального иммунного ответа, а также играет важную роль в санации организма от возбудителей заболевания [4,6]. Повышение концентрации ЦИК являются индикаторами антителозависимой цитотоксичности и повреждения тканей при ряде патологических состояний [5]. Уровень ЦИК в цервикальной слизи был повышенным в 2 раза у женщин I группы ($P < 0,001$) и в 2,6 раза у женщин II группы ($P < 0,001$) в сравнении с уровнем ЦИК у практически здоровых женщин. Увеличение концентрации ЦИК, по-видимому, отражает, с одной стороны, рост антигенной нагрузки, а с другой – эффективность работы систем комплемента и мононуклеарных фагоцитов, контролирующих содержание ЦИК [4,5].

При хроническом сальпингоофорите в цер-

викальной слизи наблюдаются существенные изменения многих параметров иммунной системы, причем более выраженные при сопутствующих гинекологических заболеваниях. Установлено достоверное снижение содержания CD4+- и CD8+Т-лимфоцитов. Иммунодефицитное состояние связано с существенными нарушениями в системе неспецифической защиты, являющейся первой на пути проникновения инфекции. Снижение числа CD16+-клеток в основной группе по сравнению с их содержанием у здоровых женщин объясняется следующим – воздействие бактериальных антигенов ведёт к синтезу провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), которые активируют NK [4]. Выраженное снижение NK-клеток не соответствует этим данным. В то же время в исследованиях [6] показано, что при воспалительных процессах через усиление синтеза ИЛ-1 индуцируется активация обмена арахидоновой кислоты с накоплением ее метаболитов, которые оказывают ингибирующее действие на генерацию NK-клеток, что может объяснить полученные данные. Данный факт приобретает особую значимость при нарушении процессов апоптоза при наличии хронического воспалительного процесса в малом тазу. Выявленные клинико-иммунологические особенности хронических заболеваний органов гениталий отражают характер и глубину хронического воспаления.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гадиева Ф.Г. Взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у женщин репродуктивного возраста //Акуш. и гин.-2001. -№1.-С. 11-13.
2. Григорьева Т.Ю. Неравномерное вовлечение в активационный апоптоз Т-Лимфоцитов субклассов CD4+ и CD8+ и высокая чувствительность к нему CD30+ клеток крови здоровых лиц и больных с иммунопатологией //Иммунология. -2002.-№5.- С.262-267.
3. Инфекционная патология нижнего отдела половых путей женщины и бесплодие. Обзор литературы /Е.Б.Рудакова, С.И.Семенченко, О.Ю.Панова //Гинекология.-2004.-Т.6, №3.-С. 132-136.
4. Калинина Н.М., Давыдова Н.И., Эллиниди В.Н. Показатели местного и гуморального иммунитета у женщин с нарушением репродуктивной функции //Мед. иммунология.-2002.-Т.4, №2.-С. 276-277.
5. Miorova A.B., Markina L.P., Derevina N.A. Immunological response of patient with chronic salphingoophoritis tointerference currents used in electrical sleep and balneotherapy //Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. -2004.-May-Jun.-P.32-35.
6. Molander P., Cacciatore B., Sjoberg J. Laparoscopic management of suspected acute pelvic inflammatory disease //J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. 2000.-Vol. 7, №1. -P. 107-110.