

ОСОБЕННОСТИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ И ГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Л.Ф. Зайнетдинова, Л.Ф. Телешева, А.В. Коряушкина

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет МР РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. *Введение.* Наружный генитальный эндометриоз — воспалительное эстрогензависимое заболевание, которое характеризуется имплантацией и разрастанием эндометриальной ткани вне полости матки, сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, простагландинов, компонентов комплемента, гидролитических ферментов, усилением процессов ангиогенеза и аномалиями эктопического эндометрия. Согласно имплантационной теории, наружный генитальный эндометриоз развивается из жизнеспособных клеток эндометрия, перенесенных ретроградно через маточные трубы в брюшную полость во время менструации, при этом нарушение местного иммунитета является важным фактором патогенеза данного заболевания. В формировании иммунной среды перитонеальной полости у женщин с эндометриозом могут участвовать генитальные патогены. Цель — изучить особенности местного иммунитета у женщин с наружным генитальным эндометриозом и возбудителями генитальной инфекции. *Материалы и методы.* Обследовано 159 женщин с наружным генитальным эндометриозом. Определяли общее количество лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание жизнеспособных клеток, количество нейтрофилов, макрофагов, их функциональную активность, уровень IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN α , IFN γ , TNF α в перитонеальной жидкости. Исследование местного иммунитета проводили у женщин с 1–2 и 3–4 стадиями эндометриоза, а также в зависимости от наличия возбудителей генитальной инфекции. В эндометрии, перитонеальной жидкости и эндометриоидных гетеротопиях определяли методом ПЦР *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma genitalium*, HSV1,2/CMV, HPV высокого канцерогенного риска (ВКР). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ статистического анализа IBM SPSS Statistics Version 22.2. *Результат.* При наличии HPV ВКР и *Ureaplasma* spp. у женщин с 1–2 стадиями наружного генитального эндометриоза снижалась функциональная активность перитонеальных нейтрофилов и макрофагов. При 3–4 стадиях НГЭ по данным корреляционного анализа наличие HPV ВКР и *Ureaplasma* spp. характеризовалось повышением как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в перитонеуме, однако более высокая активность Th-2 клеток в перитонеальной жидкости, секретирующих IL-4 и IL-10 и подавляющих клеточный иммунитет, наблюдалась при HPV ВКР. Кроме этого, наличие HPV ВКР коррелировало со снижением IL-2 и IL-4. *Выводы.* Наиболее выраженные изменения иммунологических показателей перитонеальной жидкости фиксируются при наличии возбудителей генитальной инфекции и, особенно, — HPV ВКР. Формирующиеся на фоне бактериальных и вирусных возбудителей иммунные нарушения могут способствовать имплантации эндометриальных клеток на органах малого таза и прогрессированию заболевания.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, местный иммунитет, вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, уреаплазменная инфекция.

Адрес для переписки:

Коряушкина Анна Владимировна
454052, Россия, г. Челябинск, ул. Черкасская, 2,
клиника ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный
медицинский университет.
Тел.: 8 908 047-62-67 (моб.). Факс: 8 (351) 721-82-44.
E-mail: koryaushkinaanna@yandex.ru

Contacts:

Anna V. Koryaushkina
454052, Russian Federation, Chelyabinsk, Cherkasskaya str., 2,
Clinics of South Ural State Medical University.
Phone: +7 908 047-62-67 (mobile). Fax: +7 (351) 721-82-44.
E-mail: koryaushkinaanna@yandex.ru

Библиографическое описание:

Зайнетдинова Л.Ф., Телешева Л.Ф., Коряушкина А.В. Особенности местного иммунитета у женщин с эндометриозом и генитальной инфекцией // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 1. С. 145–158. doi: 10.15789/2220-7619-FOL-1192

Citation:

Zaynetdinova L.F., Telesheva L.F., Koryaushkina A.V. Features of local immunity in women with endometriosis and genital infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 145–158. doi: 10.15789/2220-7619-FOL-1192

FEATURES OF LOCAL IMMUNITY IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS AND GENITAL INFECTION**Zaynetdinova L.F., Telesheva L.F., Koryaushkina A.V.***South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation*

Abstract. Introduction. External genital endometriosis is an inflammatory estrogen-dependent disease characterized by implantation and proliferation of endometrial tissue outside the uterus, accompanied by increased production of pro-inflammatory cytokines, prostaglandins, components of the complement, hydrolytic enzymes, increased angiogenesis and anomalies of ectopic endometrium. According to implantation theory, external genital endometriosis develops from viable endometrial cells transferred retrogradely through the fallopian tubes to the abdominal cavity during menstruation, while a disturbed local immunity is an important factor in its pathogenesis. Genital pathogens may be involved in the formation of the immune environment of the peritoneal cavity in women with endometriosis. **Purpose.** To study the peculiarities of local immunity in women with external genital endometriosis and genital infection pathogens. **Materials and methods.** 159 women with external genital endometriosis were examined. The total number of leukocytes, the absolute and relative number of viable cells, counts of neutrophils, macrophages and their functional activity, the level of IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN α , IFN γ , TNF α in the peritoneal fluid were evaluated. The study of local immunity was performed in women with endometriosis, stage 1–2 and 3–4, depending on detected genital pathogens. *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma genitalium*, HSV1,2/CMV, high carcinogenic risk HPV were analyzed by using PCR in samples collected from the endometrium, peritoneal fluid, and endometrioid heterotopies. Statistical processing was performed by using the IBM SPSS Statistics Version 22.2 statistical analysis software package. **Results.** In the presence of HPV and *Ureaplasma* spp. in women with endometriosis, stage 1–2, the decreased functional activity of peritoneal neutrophils and macrophages was found. At 3–4 stage, a correlation analysis revealed that detected HPV and *Ureaplasma* spp. obtained increased both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the peritoneum. However, the higher activity of Th-2 cells in the peritoneal fluid secreting IL-4 and IL-10 and suppressing cellular immunity, was observed in HPV-positive samples. In addition, HPV also correlated with a decreased IL-2 and IL-4 levels. **Conclusions.** The most prominent changes in the immunological parameters from peritoneal fluid samples were observed in case of detected genital infection pathogens, particularly HPV. Thus, immune disturbances emerged upon bacterial and viral pathogen detection may contribute to the implantation of endometrial cells in the pelvic organs and disease progression.

Key words: external genital endometriosis, local immunity, human papillomavirus of high oncogenic risk, ureaplasma infection.

Введение

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) — воспалительное эстрогензависимое заболевание, которое характеризуется имплантацией и разрастанием эндометриальной ткани вне полости матки, сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, простагландинов, компонентов комплемента, гидролитических ферментов, усилением процессов ангиогенеза, аномалиями эктопического эндометрия и нарушением функции клеточноопосредованного иммунитета [22]. Это многофакторное заболевание, причины которого до настоящего времени не выяснены. Согласно имплантационной теории, эндометриоз развивается из жизнеспособных клеток эндометрия, смещенных в толщу стенки матки или перенесенных ретроградно через маточные трубы в брюшную полость во время менструации [25]. Имплантация и выживание эндометриоидных очагов вне полости матки возможны при молекулярно-генетических дефектах самой ткани эндометрия, иммунологических нарушениях, заключающихся в неспособности перитонеальных макрофагов элиминировать клетки эндометрия, попавшие в брюшную полость, либо при первичной патологии брюшины [7, 21]. Kobayashi H. и соавт. высказали предположение,

что внутриматочная инфекция может инициировать развитие эндометриоза путем активации провоспалительных путей и врожденного иммунитета [18]. Oppelt P. и соавт. в очагах эндометриоза находили ВПЧ высокого и среднего канцерогенного риска (HPV ВКР) в 11,3% случаев [23]. По данным Vestergaard A.L. и соавт. HPV был обнаружен в эутопическом эндометрии у 3% женщин с эндометриозом. При этом в эктопическом эндометрии вирусы не выявлялись [30]. В исследовании Heidarpour M. et al. у женщин с эндометриозом яичников HPV ВКР был идентифицирован в 26% случаев [15]. Микроорганизмы класса *Mollicutes* были идентифицированы в эндометриоидных гетеротопиях [14].

Нарушение местного иммунитета является важным фактором в патогенезе наружного генитального эндометриоза. В формировании иммунной среды перитонеальной полости у женщин с эндометриозом могут участвовать генитальные патогены. По данным А.А. Савченко и соавт. наличие HPV вызывает изменения в иммунной системе: снижение содержания CD4⁺ лимфоцитов, НК-клеток, повышение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов [4]. При наличии у женщин с эндометриозом *Mycoplasma genitalium* установлено повышение продукции IFN γ и IL-1 β [14].

Активация инфекционными агентами иммунных клеток может усиливать ангиогенез, нейrogenез и лимфоангиогенез, что способствует росту эктопической эндометриальной ткани. Воспаление играет большую роль в развитии боли и бесплодия при эндометриозе, а также ведет к развитию перитонеальных повреждений [20].

Очаги эндометриоза формируются на фоне локальной гиперэстрогении. По данным литературы репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита эстрадиола (16 α -ОН) в инфицированных клетках. 16 α -ОН образует комплекс с эстрогеновыми рецепторами и активирует гены E6 и E7 ВПЧ, ответственные за синтез белков E6 и E7, что ведет к развитию опухолевого роста [1, 2].

Несмотря на множество теорий развития эндометриоза, этиология этого заболевания окончательно не ясна. Нарушения иммунитета занимают ведущее место в развитии генитального эндометриоза, однако не известно, имеются ли они изначально или развиваются при прогрессировании заболевания.

Цель исследования: изучить особенности местного иммунитета у женщин с наружным генитальным эндометриозом на фоне генитальных инфекций.

Материалы и методы

За период с 2015 по 2018 гг. было обследовано 159 женщин с наружным генитальным эндометриозом, поступивших в гинекологическое отделение Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России для проведения оперативного лечения. У всех женщин изучены данные анамнеза, проведено физикальное обследование, гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза, клиничко-лабораторное исследование. Диагноз был установлен во время лечебно-диагностической лапароскопии, с обязательным гистологическим подтверждением (материал для гистологического исследования — капсулы эндометриоидных кист яичников, инфильтраты, «малые» формы эндометриоза). Лечебно-диагностическую лапароскопию выполняли под эндотрахеальным наркозом с использованием эндовидеохирургического оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия). Во время операции осматривали органы брюшной полости и малого таза. Для оценки степени тяжести эндометриоза использовали классификацию Американского общества по репродуктивной медицине (R-AFS, 1996) [8]. Оперативное лечение проводилось в пролиферативную фазу менструального цикла. Пайпель-биопсию эндометрия для ПЦР диагностики проводили во время лапароскопии.

Забор перитонеальной жидкости производили во время лапароскопии сразу после введения троакаров с помощью троакарной иглы в количестве 2,0–10,0 мл, в стерильный контейнер и в течение 2 ч при комнатной температуре доставляли в иммунологическую лабораторию. Для оценки показателей местного иммунитета был изучен состав и функциональная активность лейкоцитов перитонеальной жидкости. Определяли общее количество лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание жизнеспособных клеток в перитонеальной жидкости, количество нейтрофилов, макрофагов, уровень IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN α , IFN γ , TNF α . Функциональную активность нейтрофилов и макрофагов перитонеальной жидкости, изучали по способности клеток к захвату частиц полистерольного латекса (Фрейдлин И.С., 1986). Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов осуществляли с использованием НСТ-теста в модификации А.Н. Маянского и М.Е. Виксмана (1979). Параллельно с помощью НСТ-теста определяли способность нейтрофилов и макрофагов перитонеальной жидкости отвечать повышением метаболической активности на стимуляцию частицами латекса. Лизосомальную активность фагоцитов определяли по числу лизосом и интенсивности люминисценции лизосом в цитоплазме клеток, окрашенных акридиновым оранжевым. Уровни содержания цитокинов перитонеальной жидкости оценивали с использованием наборов «Цитокин-Стимул-Бэст» с помощью автоматического ИФА-анализатора «PersonalLab» (ADALTI, Италия).

Исследование местного иммунитета проводили у женщин с 1–2 стадиями (n = 69) и с 3–4 стадиями (n = 90) НГЭ, а также в зависимости от наличия возбудителей генитальной инфекции в эндометрии, перитонеальной жидкости и эндометриоидных гетеротопиях.

Критериями включения в исследование являлись: информированное согласие пациентки, оформленное в письменном виде, наружный генитальный эндометриоз, подтвержденный гистологическим исследованием операционного материала, репродуктивный возраст пациенток (18–45 лет), наличие возбудителей генитальной инфекции. Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании, беременность, тяжелая соматическая патология в стадии суб- и декомпенсации, онкологические заболевания, туберкулез, ВИЧ-инфекция. Группу контроля составили 14 практически здоровых женщин репродуктивного возраста, поступивших для проведения хирургической стерилизации.

Экстракция ДНК из клинического материала (эндометрий, перитонеальная жидкость,

Таблица 1. Возбудители генитальной инфекции, выявленные при ПЦР диагностике из обследованных локализаций

Table 1. The causative agents of genital infection identified by PCR diagnosis of the examined sites

Возбудители генитальной инфекции Causative agents of genital infection	1–2 стадии НГЭ 1–2 stages of endometriosis n = 69	3–4 стадии НГЭ 3–4 stages of endometriosis n = 90
	n (%)	n (%)
Возбудители генитальной инфекции обнаружены (всего) Causative agents of genital infection detected (total)	27 (39,1%)	46 (51,1%)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	–	2 (2,2%)
<i>Ureaplasma spp./Mycoplasma genitalium</i>	16 (23,2%)	27 (30%)
HPV ВКР	13 (18,8%)	22 (24,4%)
HSV-1,2	3 (4,3%)	3 (3,3%)
CMV	11 (15,9%)	13 (14,4%)

очаги эндометриоза) осуществлялась с помощью наборов «ДНК-сорб-АМ» и «ДНК-сорб-В» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) в соответствии с инструкцией производителя. Амплификационная часть исследования проводилась с помощью тест-систем «АмплиСенс® С. trachomatis/Ureaplasma/M. genitalium — Мультипрайм-FL», «АмплиСенс® HSV/CMV — Мультипрайм-FL», «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) на детектирующих амплификаторах «ДТ-96» (НПФ «ДНК-технология», Россия) и «Rotor-Gene-6000» (Corbett Research, Австралия) в режиме реального времени.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ прикладного статистического анализа IBM SPSS Statistics Version 22.2. Для оценки достоверности полученных значений применяли непараметрические методы статистического анализа с расчетом медианы, минимальной и максимальной величины. Различия показателей определяли с помощью критерия Манна-Уитни и признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе женщин с НГЭ средний возраст пациенток составил $31,2 \pm 0,4$ год: с 1–2 стадиями — $31,2 \pm 0,6$ год, с 3–4 стадиями — $31,3 \pm 0,6$ год. Средний возраст женщин в группе контроля был $30,8 \pm 1,5$ лет. Достоверных отличий между группами не найдено.

При 1–2 стадиях НГЭ в исследуемом материале возбудители генитальной инфекции были выделены в 27 (39,1%) случаях (в 23 (33,3%) — в эндометрии, в 2 (2,9%) — в перитонеальной жидкости и в 8 (11,6%) случаях в эндометриоидных гетеротопиях), при 3–4 стадиях — в 46 (51,1%) случаях (в 44 (48,8%) — в эндометрии, в 3 (3,3%) — в перитонеальной жидкости и в 12

(13,3%) случаях в эндометриоидных гетеротопиях). Данные представлены в таблице 1.

Наиболее часто среди изучаемых микроорганизмов были обнаружены HPV ВКР и *Ureaplasma spp.*

Для проведения анализа иммунологических показателей среди пациенток с 1–2 стадиями НГЭ было выделено 3 группы: 1 группа — пациентки с НГЭ, у которых не выделены возбудители генитальной инфекции ($n = 18$); 2 группа — пациентки с НГЭ и HPV ВКР ($n = 13$); 3 группа — пациентки с НГЭ и *Ureaplasma spp.* ($n = 12$); контрольную, четвертую, группу составили здоровые женщины репродуктивного возраста ($n = 14$) (табл. 2).

Уровень лейкоцитов перитонеальной жидкости существенно не менялся во всех исследуемых группах при сравнении с контролем. У женщин 1 группы в сравнении с контрольной группой выявлено снижение относительного количества жизнеспособных лейкоцитов ($p = 0,02$) и повышение НСТ индуцированной активности ($p = 0,04$) и интенсивности ($p = 0,03$) перитонеальных макрофагов.

При 1–2 стадиях в группе НГЭ и HPV ВКР наблюдалось снижение относительного количества жизнеспособных клеток ($p = 0,01$), как и в 1 группе. Кроме этого, снижалась интенсивность фагоцитоза макрофагов ($p = 0,03$) по сравнению с контрольной группой.

При наличии *Ureaplasma spp.* у пациенток с 1–2 стадиями НГЭ количество жизнеспособных клеток перитонеальной жидкости и функциональная активность перитонеальных макрофагов достоверно не изменялась.

Сравнительный анализ результатов среди женщин с 1–2 стадиями НГЭ показал при наличии HPV ВКР снижение, по сравнению с 1 группой, спонтанной НСТ активности ($p = 0,01$) и интенсивности ($p = 0,01$) нейтрофилов, индуцированной НСТ активности нейтрофилов ($p = 0,04$), спонтанной НСТ активности ($p < 0,01$) и интен-

Таблица 2. Показатели функциональной активности нейтрофилов и макрофагов перитонеальной жидкости пациенток с 1–2 стадиями наружного генитального эндометриоза

Table 2. Indicators of functional activity of neutrophils peritoneal fluid of patients with 1–2 stages of endometriosis

Показатели перитонеальной жидкости Indicators of peritoneal fluid	1 группа Пациентки с 1–2 стадиями эндометриоза, возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1–2 stages of endometriosis, genital pathogens are not isolated n = 18	2 группа Пациентки с 1–2 стадиями эндометриоза и HPV ВКР 2 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and HPV n = 13	3 группа Пациентки с 1–2 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma</i> spp. 3 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma</i> spp. n = 12	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 14
	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /л	6,05 4,48–12,35	5,7 4,1–6,6	5 3,08–10,8	6,65 3,15–15,15
Жизнеспособность, % Viability, %	94* 81,5–98 p _{1/4} = 0,02	91* 85,0–95,5 p _{2/4} = 0,01	93 89,5–98	98* 95–99,25 p _{1/4} = 0,02 p _{2/4} = 0,01
Жизнеспособность, 10 ⁹ /л Vitality, 10 ⁹ /л	5,2 3,35–10,1	5,6 4–6,25	4,8 3,9–11,6	6,5 3,05–15
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е. Lysosomal activity of neutrophils, RU	171 71,0–215,0	124 49–191,5	118,0 94–124	212 97,5–262
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный, % NBT-test neutrophil spontaneous, %	18** 12–26 p _{1/2} = 0,01 p _{1/3} = 0,02	8** 4,5–13 p _{1/2} = 0,01	10** 2–14 p _{1/3} = 0,02	10 8–19,5
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный, у.е. NBT-test neutrophil spontaneous, RU	0,2** 0,14–0,4 p _{1/2} = 0,01 p _{1/3} = 0,02	0,1** 0,07–0,17 p _{1/2} = 0,01	0,1** 0,02–0,17 p _{1/3} = 0,02	0,15 0,85–0,225
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный, % NBT-test neutrophil induced, %	26** 20–40 p _{1/2} = 0,04	14** 8–26,5 p _{1/2} = 0,04	18 12–28	20,5 14–24
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный, у.е. NBT-test neutrophil induced, RU	0,3 0,22–0,52	0,18 0,1–0,35	0,22 0,12–0,34	0,23 0,185–0,335
Фагоцитарная активность нейтрофилов, % Phagocytic activity of neutrophils, %	42 40–48	39 32–43	42 39–47	42 33,75–45,0
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у.е. The intensity of phagocytosis of neutrophils, RU	1,25 1,01–1,54	1,01 0,82–1,37	1,18 1,01–1,56	1,19 0,99–1,43

Окончание таблицы 2. Показатели функциональной активности нейтрофилов и макрофагов перитонеальной жидкости пациенток с 1–2 стадиями наружного генитального эндометриоза

Table 2. Indicators of functional activity of neutrophils peritoneal fluid of patients with 1–2 stages of endometriosis (continued)

Показатели перитонеальной жидкости Indicators of peritoneal fluid	1 группа Пациентки с 1–2 стадиями эндометриоза, возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1–2 stages of endometriosis, genital pathogens are not isolated n = 18	2 группа Пациентки с 1–2 стадиями эндометриоза и HPV ВКР 2 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and HPV n = 13	3 группа Пациентки с 1–2 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma</i> spp. 3 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma</i> spp. n = 12	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 14
	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅
Фагоцитарное число нейтрофилов, у.е. Phagocytic number of neutrophils, RU	3,1 2,2–3,1	2,8 2,35–3,1	2,9 2,4–3,4	2,95 2,625–3,15
Лизосомальная активность макрофагов, у.е. Lysosomal activity of macrophages, RU	140 68,25–190	110 69–182,5	104,5 69,25–161,25	197 131–215
НСТ-тест макрофагов спонтанный, % NBT-test macrophage spontaneous, %	21** 11,75–29,25 p _{1/2} < 0,01 p _{1/3} = 0,03	8** 5–13 p _{1/2} < 0,01	12** 4,5–18 p _{1/3} = 0,03	15,5 8,5–21,5
НСТ-тест макрофагов спонтанный, у.е. NBT-test macrophage spontaneous, RU	0,24** 0,14–0,355 p _{1/2} = 0,02 p _{1/3} = 0,03	0,1** 0,05–0,19 p _{1/2} = 0,02	0,12** 0,045–0,22 p _{1/3} = 0,03	0,17 0,09–0,275
НСТ-тест макрофагов индуцированный, % NBT-test macrophage induced, %	37* ** 26–47,5 p _{1/2} < 0,01 p _{1/4} = 0,04	20** 11–22 p _{1/2} < 0,01	24 15,5–36,5	25* 18,25–36,5 p _{1/4} = 0,04
НСТ-тест макрофагов индуцированный, у.е. NBT-test macrophages induced, RU	0,47* ** 0,335–0,63 p _{1/2} < 0,01 p _{1/4} = 0,03	0,24 0,13–0,295 p _{1/2} < 0,01	0,29 0,16–0,51	0,29* 0,23–0,465 p _{1/4} = 0,03
Фагоцитарная активность макрофагов, % Phagocytic activity of macrophages, %	45 40–49,75	40 33–47,5	48 33,25–55	50 44,25–52
Интенсивность фагоцитоза макрофагов, у.е. Macrophage phagocytosis intensity, RU	1,39 0,98–1,54	1,29* 0,85–1,44 p _{2/4} = 0,03	1,45 0,7–2,63	1,57* 1,42–1,8 p _{2/4} = 0,03
Фагоцитарное число макрофагов, у.е. Phagocytic number of macrophages, RU	2,9 2,5–3,3	3,1 2,4–3,3	3,1 2,1–4,1	3,2 2,83–3,65

Примечание. p* — сравнение групп с эндометриозом и генитальной инфекцией и контрольной группы; p** — сравнение между группами с эндометриозом без генитальной инфекции и с генитальной инфекцией; у.е. — условные единицы.

Note. p* — comparison of groups with endometriosis and genital infection with the control group; p** — comparison between groups with endometriosis without genital infection and with genital infection; RU — relative units.

сивности ($p = 0,02$), а также индуцированной НСТ активности ($p < 0,01$) и интенсивности ($p < 0,01$) макрофагов. При наличии *Ureaplasma* spp., по сравнению с результатами в 1 группе, была снижена спонтанная НСТ активность ($p = 0,02$) и интенсивность ($p = 0,02$) нейтрофилов, а также спонтанная НСТ активность ($p = 0,03$) и интенсивность ($p = 0,03$) макрофагов.

Изменения цитокинов перитонеальной жидкости у женщин с 1–2 стадиями НГЭ представлены в таблице 3.

Уровень изучаемых цитокинов перитонеальной жидкости у пациенток 1 группы достоверно не отличался от контроля.

Во 2 группе женщин с 1–2 стадиями НГЭ и HPV ВКР наблюдалось значительное повыше-

ние IL-6 ($p < 0,01$), IL-8 ($p = 0,03$) и TNF α ($p = 0,03$).

У пациенток 3 группы, с *Ureaplasma* spp., отмечено повышение IL-8 ($p = 0,04$).

Сравнительный анализ результатов среди женщин с 1–2 стадиями НГЭ показал достоверные отличия при HPV ВКР — снижение IL-2 ($p < 0,01$) и IL-4 ($p = 0,02$) по сравнению с 1 группой.

По данным корреляционного анализа выявлено наличие обратной корреляции между наличием HPV ВКР и НСТ спонтанной ($r_s = -0,513$, $p = 0,007$, $n = 26$) и НСТ индуцированной ($r_s = -0,401$, $p = 0,042$, $n = 26$) активности нейтрофилов, НСТ спонтанной активности ($r_s = -0,523$, $p = 0,004$, $n = 29$) и интенсивности ($r_s = -0,424$, $p = 0,022$, $n = 29$), а также НСТ индуцированной активности ($r_s = -0,602$, $p < 0,001$,

Таблица 3. Уровни цитокинов перитонеальной жидкости у пациенток с 1–2 стадиями эндометриоза

Table 3. Cytokine levels of peritoneal fluid in patients with 1–2 stages of endometriosis

Показатели перитонеальной жидкости Indicators of peritoneal fluid	1 группа Пациентки с 1–2 стадиями эндометриоза, возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1–2 stages of endometriosis, genital pathogens are not isolated n = 18	2 группа Пациентки с 1–2 стадиями эндометриоза и HPV ВКР 2 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and HPV n = 9	3 группа Пациентки с 1–2 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma</i> spp. 3 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma</i> spp. n = 11	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 14
	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅
IL-2, пг/мл IL-2, pg/ml	11,28** 11,17–12,21 $p_{1/2} < 0,01$	10,94** 10,4–10,94 $p_{1/2} < 0,01$	11,2 9,5–13,6	11,21 10,40–11,48
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	3,59** 3,32–3,65 $p_{1/2} = 0,02$	3,14** 2,95–3,37 $p_{1/2} = 0,02$	3,25 2,8–4,1	3,43 3,18–5,04
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	99,86 73,22–950,89	329,3* 122,5–972,86 $p_{2/4} < 0,01$	116,3 45,2–281,6	51,368* 13,62–118,2 $p_{2/4} < 0,01$
IL-8, пг/мл IL-8, pg/ml	31,54 4,23–496,9	60,48* 21,92–447,29 $p_{2/4} = 0,03$	216,8* 9,5–380,1 $p_{3/4} = 0,04$	3,57* 3,13–89,01 $p_{2/4} = 0,03$ $p_{3/4} = 0,04$
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	53,59 34,843,92	81,86 40,76–249,93	67,1 4,1–107,5	21,94 15,81–62,46
IL-12, пг/мл IL-12, pg/ml	3,02 2,86–3,37	2,76 2,57–3,22	2,94 2,7–3,4	2,79 2,39–3,02
TNF α , пг/мл TNF α , pg/ml	3,8 2,75–180,96	28,06* 7,15–596,43 $p_{2/4} = 0,03$	19,56 2,8–36,5	3,1* 2,28–12,74 $p_{2/4} = 0,03$
IFN α , пг/мл IFN α , pg/ml	14,82 12,77–17,14	14,28 12,86–15,36	13,9 13,6–17,3	14,28 13,57–15,71
IFN γ , пг/мл IFN γ , pg/ml	9,3 6,33–12,04	9,58 7,11–10,77	6,76 5,8–63,4	7,74 6,75–9,61

Примечание. p* — сравнение групп с эндометриозом и генитальной инфекцией с контрольной группой; p** — сравнение между группами с эндометриозом без генитальной инфекции и с генитальной инфекцией.

Note. p* — comparison of groups with endometriosis and genital infection with the control group; p** — comparison between groups with endometriosis without genital infection and with genital infection.

Таблица 4. Показатели функциональной активности нейтрофилов перитонеальной жидкости пациенток с 3–4 стадиями перитонеального эндометриоза

Table 4. Indicators of the functional activity of neutrophils in the peritoneal fluid of patients with 3–4 stages of peritoneal endometriosis

Показатели перитонеальной жидкости Indicators of peritoneal fluid	1а группа Пациентки с 3–4 стадиями эндометриоза, возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1–2 stages of endometriosis, genital pathogens are not isolated n = 22	2а группа Пациентки с 3–4 стадиями эндометриоза и HPV ВКР 2 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and HPV n = 17	3а группа Пациентки с 3–4 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma</i> spp. 3 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma</i> spp. n = 18	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 14
	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /л	5,8 3,7–7,53	6,48 4,2–10,1	4,8 2,6–10,4	6,65 3,15–15,15
Жизнеспособность, % Viability, %	90* 81,25–95,25 p _{1/4} < 0,01	92* 83–97 p _{2/4} < 0,01	93* 82–98 p _{3/4} = 0,03	98* 95–99,25 p _{1/4} < 0,01 p _{2/4} < 0,01 p _{3/4} = 0,03
Жизнеспособность, 10 ⁹ /л Vitality, 10 ⁹ /л	5,25 3,08–7,057	4,9 23,6–9,9	4,5 2,4–9,6	6,5 3,05–15
Лизосомальная активность нейтрофилов, у.е. Lysosomal activity of neutrophils, RU	129 87–203	114 96–225,5	184 104–244	212 97,5–262
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный, % NBT-test neutrophil spontaneous, %	12 8,5–19	16 10–20	18 9–25,5	10 8–19,5
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный, у.е. NBT-test neutrophil spontaneous, RU	0,14 0,1–0,25	0,2 0,12–0,26	0,23 0,095–0,35	0,15 0,85–0,225
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный, % NBT-test neutrophil induced, %	28 18–33	28 18–40	30 14–38	20,5 14–24
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный, у.е. NBT-test neutrophil induced, RU	0,32 0,22–0,5	0,34 0,2–0,54	0,41 0,15–0,56	0,23 0,185–0,335
Фагоцитарная активность нейтрофилов, % Phagocytic activity of neutrophils, %	44 40,5–58	44 42–48	42,5 34,8–48,5	42 33,75–45,0
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у.е. The intensity of phagocytosis of neutrophils, RU	1,41 1,06–1,59	1,39 1,3–1,62	1,4 0,9–1,8	1,19 0,99–1,43

Показатели перитонеальной жидкости Indicators of peritoneal fluid	1а группа Пациентки с 3–4 стадиями эндометриоза, возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1–2 stages of endometriosis, genital pathogens are not isolated n = 22	2а группа Пациентки с 3–4 стадиями эндометриоза и HPV ВКР 2 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and HPV n = 17	3а группа Пациентки с 3–4 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma</i> spp. 3 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma</i> spp. n = 18	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 14
	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅
Фагоцитарное число нейтрофилов, у.е. Phagocytic number of neutrophils, RU	3,2 2,8–3,25	3,2 2,9–3,3	3,1 2,6–3,8	2,95 2,625–3,15
Лизосомальная активность макрофагов, у.е. Lysosomal activity of macrophages, RU	145 89–196	98 73,5–153	177 92,8–232,3	197 131–215
НСТ-тест макрофагов спонтанный, % NBT-test macrophage spontaneous, %	14 8–30,5	24 16–32	24 10–34	15,5 8,5–21,5
НСТ-тест макрофагов спонтанный, у.е. NBT-test macrophage spontaneous, RU	0,185 0,1–0,335	0,3 0,18–0,41	0,3 0,08–0,38	0,17 0,09–0,275
НСТ-тест макрофагов индуцированный, % NBT-test macrophage induced, %	25 21,5–40,25	38 26,5–51	36 13,5–53,5	25 18,25–36,5
НСТ-тест макрофагов индуцированный, у.е. NBT-test macrophages induced, RU	0,35 0,24–0,53	0,52* 0,32–0,66 p _{2/4} = 0,04	0,48 0,16–0,7	0,29* 0,23–0,465 p _{2/4} = 0,04
Фагоцитарная активность макрофагов, % Phagocytic activity of macrophages, %	50 41,25–52	46 39,5–49,5	44 38–52,1	50 44,25–52
Интенсивность фагоцитоза макрофагов, у.е. Macrophage phagocytosis intensity, RU	1,74 1,12–2,04	1,56 1,11–2,02	1,48 0,99–2,1	1,57 1,42–1,8
Фагоцитарное число макрофагов, у.е. Phagocytic number of macrophages, RU	3,3 2,7–3,93	3,2 2,72–3,9	3,1 2,75–4,1	3,2 2,83–3,65

Примечание. p* — сравнение групп с эндометриозом и генитальной инфекцией с контрольной группой; p** — сравнение между группами с эндометриозом без генитальной инфекции и с генитальной инфекцией; у.е. — условные единицы.

Note. p* — comparison of groups with endometriosis and genital infection with the control group; p** — comparison between groups with endometriosis without genital infection and with genital infection; RU — relative units.

n = 29) и интенсивности ($r_s = -0,620$, $p < 0,001$, n = 29) макрофагов перитонеальной жидкости; IL-2 ($r_s = -0,679$, $p = 0,001$, n = 19) и IL-4 ($r_s = -0,532$, $p = 0,016$, n = 20). Также выявлена обратная корреляция между наличием *Ureaplasma* spp. и НСТ спонтанной ($r_s = -0,458$, $p = 0,018$, n =

26) активности нейтрофилов, НСТ спонтанной активности ($r_s = -0,406$, $p = 0,026$, n = 30) и интенсивности ($r_s = -0,418$, $p = 0,022$, n = 30) макрофагов перитонеальной жидкости.

Для проведения анализа иммунологических показателей среди пациенток с 3–4 стадиями

Таблица 5. Уровни цитокинов перитонеальной жидкости у пациенток с 3–4 стадиями наружного генитального эндометриоза

Table 5. Cytokine levels of peritoneal fluid in patients with 3–4 stages of endometriosis

Показатели перитонеальной жидкости Indicators of peritoneal fluid	1 группа Пациентки с 3–4 стадиями эндометриоза, возбудители генитальной инфекции не выделены 1 group Patients with 1–2 stages of endometriosis, genital pathogens are not isolated n = 16	2 группа Пациентки с 3–4 стадиями эндометриоза и HPV ВКР 2 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and HPV n = 15	3 группа Пациентки с 3–4 стадиями эндометриоза и <i>Ureaplasma</i> spp. 3 group Patients with 1–2 stages of endometriosis and <i>Ureaplasma</i> spp. n = 15	4 группа Контрольная группа здоровых женщин 4 group Control group of healthy women n = 14
	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅	Me Q ₂₅ – Q ₇₅
IL-2, пг/мл IL-2, pg/ml	10,81 8–12,15	11,61 10,67–12,28	11,48 10, 7–12,01	11,21 10,40–11,48
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	3,14* ** 3,04–3,18 $p_{1/4} < 0,01$ $p_{1/2} = 0,02$ $p_{1/3} < 0,01$	3,27** 3,05–3,65 $p_{1/2} = 0,02$	3,37** 3,1–3,5 $p_{1/3} < 0,01$	3,43* 3,18–5,04 $p_{1/4} < 0,01$
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	93,65 ** 74,8–122,78 $p_{1/2} = 0,01$ $p_{1/3} = 0,03$	129,65* ** 91,94–293,34 $p_{2/4} < 0,01$ $p_{1/2} = 0,01$	129,6* ** 73,2–874,2 $p_{1/3} = 0,03$ $p_{3/4} < 0,01$	51,368* 13,62–118,24 $p_{2/4} < 0,01$ $p_{3/4} < 0,01$
IL-8, пг/мл IL-8, pg/ml	9,75** 3,08–12,88 $p_{1/3} = 0,04$	6 3,57–84,13	36,2* ** 4,9–172,7 $p_{1/3} = 0,04$ $p_{3/4} = 0,04$	3,57* 3,13–89,01 $p_{3/4} = 0,04$
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	29,16** 18,5–36,1 $p_{1/2} = 0,03$	35,97** 25,84–80,1 $p_{1/2} = 0,03$	27,01 19,3–93,6	21,94 15,81–62,46
IL-12, пг/мл IL-12, pg/ml	2,6** 2,39–3,07 $p_{1/3} = 0,02$	2,7 2,6–3,28	3,18* ** 2,5–3,2 $p_{1/3} = 0,02$ $p_{3/4} < 0,01$	2,79* 2,39–3,02 $p_{3/4} < 0,01$
TNF α , пг/мл TNF α , pg/ml	3,28** 2,94–3,43 $p_{1/2} = 0,04$	3,94** 3,1–4,5 $p_{1/2} = 0,04$	24,9* 2,9–108,8 $p_{3/4} = 0,01$	3,1* 2,28–12,74 $p_{3/4} = 0,01$
IFN α , пг/мл IFN α , pg/ml	15,36** 13,48–15,98 $p_{1/3} < 0,01$	15,71 14,28–17,14	15,4** 13,9–17,14 $p_{1/3} < 0,01$	14,28 13,57–15,71
IFN γ , пг/мл IFN γ , pg/ml	8,31** 7,32–8,62 $p_{1/2} = 0,04$	9,42* ** 8,17–11,41 $p_{2/4} = 0,04$ $p_{1/2} = 0,04$	10,14 7,04–11,4	7,74* 6,75–9,61 $p_{2/4} = 0,04$

Примечание. p* — сравнение групп с эндометриозом и генитальной инфекцией с контрольной группой; p** — сравнение между группами с эндометриозом без генитальной инфекции и с генитальной инфекцией.

Note. p* — comparison of groups with endometriosis and genital infection with the control group; p** — comparison between groups with endometriosis without genital infection and with genital infection.

НГЭ было выделено 3 группы: 1а группа — пациентки с НГЭ, у которых не выделены возбудители генитальной инфекции ($n = 22$); 2а группа — пациентки с НГЭ и HPV ВКР ($n = 17$); 3а группа — пациентки с НГЭ и *Ureaplasma* spp. ($n = 18$); контрольную группу составили здоровые женщины репродуктивного возраста — 4 группа ($n = 14$).

Состояние врожденного иммунитета перитонеальной жидкости у пациенток с 3–4 стадиями НГЭ представлено в таблице 4.

У женщин 1а группы, при сравнении с показателями контрольной группы, было снижено относительное количество жизнеспособных лейкоцитов перитонеальной жидкости ($p < 0,01$). Такие же изменения наблюдались у пациенток с HPV ВКР ($p < 0,01$) и *Ureaplasma* spp. ($p = 0,03$). При наличии HPV ВКР установлено повышение НСТ индуцированной интенсивности макрофагов ($p = 0,04$).

У женщин с 3–4 стадиями НГЭ и *Ureaplasma* spp., в сравнении с контролем, изменений не выявлено.

При межгрупповом сравнении среди женщин с 3–4 стадиями НГЭ достоверных отличий не выявлено.

Результаты исследования уровня цитокинов перитонеальной жидкости у женщин с 3–4 стадиями НГЭ представлены в таблице 5.

У пациенток 1а группы, при сравнении с группой контроля, отмечено снижение IL-4 ($p < 0,01$).

При наличии HPV ВКР установлено повышение IL-6 ($p < 0,01$), IFN γ ($p = 0,04$) в сравнении с контрольной группой.

При *Ureaplasma* spp. по сравнению с контролем были повышены IL-6 ($p < 0,01$), IL-8 ($p = 0,04$), IL-12 ($p < 0,01$) и TNF α ($p = 0,01$).

Сравнительный анализ среди женщин с 3–4 стадиями НГЭ показал при HPV ВКР повышение IL-4 ($p = 0,02$), IL-6 ($p = 0,01$), IL-10 ($p = 0,03$), TNF α ($p = 0,04$) и IFN γ ($p = 0,04$) в сравнении с 1а группой. При *Ureaplasma* spp. — повышение IL-4 ($p < 0,01$), IL-6 ($p = 0,03$), IL-8 ($p = 0,04$), IL-12 ($p = 0,02$) и IFN α ($p < 0,01$) в сравнении с 1а группой.

По данным корреляционного анализа у женщин с 3–4 стадиями НГЭ, выявлено наличие прямой корреляции между присутствием HPV ВКР и количеством IL-4 ($r_s = 0,415$, $p = 0,02$, $n = 31$), IL-6 ($r_s = 0,462$, $p = 0,009$, $n = 31$), IL-10 ($r_s = 0,404$, $p = 0,024$, $n = 31$), IFN γ ($r_s = 0,376$, $p = 0,037$, $n = 31$), TNF α ($r_s = 0,379$, $p = 0,035$, $n = 31$) в перитонеальной жидкости. Также выявлена прямая корреляция между наличием *Ureaplasma* spp. и количеством IL-4 ($r_s = 0,508$, $p = 0,003$, $n = 32$), IL-6 ($r_s = 0,404$, $p = 0,024$, $n = 31$), IL-8 ($r_s = 0,361$, $p = 0,046$, $n = 31$), IL-12 ($r_s = 0,440$, $p = 0,019$, $n = 28$), TNF α ($r_s = 0,495$, $p = 0,005$, $n = 31$) в перитонеуме.

Обсуждение

По данным литературы, объем перитонеальной жидкости при генитальном эндометриозе увеличивается [5]. В нашем исследовании объем перитонеальной жидкости у женщин с 1–2 и 3–4 стадиями НГЭ статистически значимо не отличался и составил от 10 до 30 мл. В перитонеальной жидкости женщин с НГЭ, независимо от стадии и наличия возбудителей генитальной инфекции, установлено снижение относительного количества жизнеспособных лейкоцитов.

Ранее проведенными исследованиями было показано повышение функциональной активности перитонеальных нейтрофилов и макрофагов при НГЭ, связанное с активным синтезом простагландинов, металлопротеиназ, цитокинов и хемокинов [13]. В нашем исследовании повышение НСТ индуцированной активности перитонеальных макрофагов наблюдалось у женщин с 1–2 стадиями НГЭ только при отсутствии возбудителей генитальной инфекции. Наличие HPV ВКР и *Ureaplasma* spp. характеризовалось снижением НСТ спонтанной и индуцированной активности перитонеальных нейтрофилов и макрофагов. Однако, при 3–4 стадиях наблюдалось повышение функциональной активности перитонеальных нейтрофилов и макрофагов в группах с генитальной инфекцией. Кроме этого, у женщин с 3–4 стадиями НГЭ и *Ureaplasma* spp. в сравнении с контролем НСТ спонтанная [$p = 0,049$ (%)] и индуцированная [$p = 0,035$ (у.е.)] активность перитонеальных нейтрофилов и спонтанная активность [$p = 0,006$ (%), $p = 0,023$ (у.е.)] макрофагов была выше, чем при 1–2 стадиях.

В перитонеальной жидкости больных эндометриозом увеличена концентрация цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α) [9, 12, 16, 19]. По данным нашего исследования, при 1–2 стадиях НГЭ в группе, где отсутствовали возбудители генитальной инфекции, изменения уровня цитокинов не установлено. При распространенном эндометриозе был снижен IL-4 и IL-2.

Особенностью у пациенток с 1–2 стадиями НГЭ и HPV ВКР было повышение IL-6, IL-8, TNF α при сравнении с контрольной группой. Эти цитокины продуцируются Th1- и Th2-лимфоцитами и характеризуют наличие активного воспаления. Однако при сравнении с результатами в группе без инфекции при HPV ВКР наблюдалось угнетение клеточного и гуморального иммунитета, которое выражалось в снижении IL-2 и IL-4. Таким образом, уже на ранних стадиях НГЭ при наличии HPV ВКР установлено повышение маркеров воспаления и адгезии в перитонеуме, а также угнетение реакций клеточного иммунитета. При 3–4 стадиях НГЭ и HPV ВКР сохранялся повы-

шенный уровень IL-6, TNF α , как при 1–2 стадиях. Кроме этого, повышались противовоспалительные IL-4, IL-10, а также IFN γ , который не только ограничивает распространение вирусов, но и стимулирует активность макрофагов и натуральных киллеров.

На фоне *Ureaplasma* spp. при 1–2 стадиях установлено повышение IL-8, а при 3–4 стадиях — повышение IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α .

Соколов Д.И. и соавт. установили повышение IL-4 в перитонеальной жидкости, которое коррелирует со степенью тяжести НГЭ [6]. По данным проведенного исследования IL-4 повышался при распространенном эндометриозе только у женщин с генитальной инфекцией.

Медиатор хронического воспалительного процесса IL-6 повышается в перитонеальной жидкости преимущественно у пациенток с 3–4 стадиями НГЭ и положительно связан с дисменореей и тазовой болью [3, 6, 10, 29]. По данным нашего исследования, IL-6 был повышен уже при 1–2 стадиях НГЭ в группе женщин с HPV ВКР.

Концентрация IL-8, индуцирующего апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов и способного усиливать ангиогенез и перитонеальную адгезию клеток эндометрия, по данным некоторых авторов повышена в перитонеальной жидкости женщин с НГЭ, особенно в начальных стадиях заболевания [11, 17, 28]. В нашем исследовании повышение IL-8 в перитонеальной жидкости на ранних и поздних стадиях наблюдалось у женщин с *Ureaplasma* spp. и на ранних стадиях — при HPV ВКР. Suen J.L. и соавт. (2013) установили повышение сывороточного и перитонеального IL-10 при НГЭ, при этом, наиболее высокая концентрация IL-10 в перитонеальной жидкости выявлена у пациенток с эндометриоидными кистами яичников [27]. IL-10 подавляет иммунный ответ против эндометриоидных имплантов, способствуя развитию эндометриоза [24, 27]. Полученные в нашем исследовании данные показали увеличение IL-10 при 3–4 стадиях у женщин с HPV ВКР.

Большое значение имеет повышение TNF α при НГЭ, который усиливает адгезию стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий на мезотелии, активизирует лейкоциты и макрофаги стимулирует синтез IL-1, IL-6 [10]. Уровень TNF α позитивно коррелирует с интенсивностью боли при эндометриозе [24, 26]. В нашем исследовании TNF α был повышен у женщин с HPV ВКР как при 1–2, так и при 3–4 стадиях НГЭ.

У женщин 1а группы уровень IL-2 ($p = 0,036$), IL-4 ($p < 0,001$), IL-10 ($p = 0,002$) был ниже, чем у пациенток 1 группы, а в 3а группе количество IL-4 ($p = 0,004$), IL-6 ($p = 0,027$), IL-12 ($p = 0,022$), TNF α было больше ($p = 0,006$), а IL-8 — меньше ($p = 0,049$), чем в 3 группе.

При наличии HPV ВКР и *Ureaplasma* spp. у женщин с 1–2 стадиями НГЭ снижалась функциональная активность перитонеальных нейтрофилов и макрофагов. Кроме этого, наличие HPV ВКР коррелировало со снижением IL-2, IL-4. При 3–4 стадиях НГЭ по данным корреляционного анализа наличие HPV ВКР и *Ureaplasma* spp. характеризовалось повышением как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в перитонеуме, однако более высокая активность Th2 клеток в перитонеальной жидкости, секретирующих IL-4 и IL-10 и подавляющих клеточный иммунитет, наблюдалась при HPV ВКР.

Заключение

Результаты исследования показали наиболее выраженные изменения иммунологических показателей перитонеальной жидкости при наличии возбудителей генитальной инфекции и, особенно, — HPV ВКР. Формирующиеся на фоне бактериальных и вирусных возбудителей иммунные нарушения могут способствовать имплантации эндометриальных клеток на органах малого таза и прогрессированию заболевания.

Список литературы/References

1. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Ивашин С.В., Моцкобили Т.А., Алешикова О.И., Кузнецов И.Н. Папилломавирусная инфекция и нарушение баланса эстрогеновых метаболитов как фактор риска развития рака органов женской репродуктивной системы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. Т. 4, № 1. С. 5–12. [Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., Ivashin S.V., Motzkobili T.A., Aleshikova O.I., Kuznetsov I.N. Human papillomavirus infection and imbalance of estrogen metabolites as a risk factor for the development of cancer of the female reproductive system. *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. P.A. Herzen Journal*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 5–12. doi: 10.17116/onkolog2015415-12 (In Russ.)]
2. Бахтияров К.Р., Щукина А.С. Вирус папилломы человека — современный взгляд на проблему // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, № 2. С. 37–42. [Bakhtiyarov K.R., Shchukina A.S. Human papillomavirus — a modern view of the problem. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = Health and Education. Millennium*, 2017, vol. 19, no. 2, pp. 37–42. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-37-42 (In Russ.)]
3. Глякин Д.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г. Провоспалительные цитокины у больных раком эндометрия // Проблемы репродукции. 2012. Т. 18, № 1. С. 35–37. [Gliakin D.S., Samoilova A.V., Gunin A.G. Proinflammatory cytokines in patients with endometrial cancer. *Problemy reprodukcii = Reproduction Problems*, 2012, vol. 18, no. 1, pp. 35–37. (In Russ.)]

4. Савченко А.А., Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Борисов А.Г. Иммунологические показатели при моноинфекции вирусом папилломы человека и сочетанной папилломавирусной и урогенитальной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. 2014. Т. 4, № 3. С. 241–248. [Savchenko A.A., Tshai V.B., Kruglova K.Y., Borisov A.G. Immunological parameters in patients with mono-infection by human papillomavirus and in patients co-infected by papillomavirus and urogenital pathogens. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2014, vol. 4, no. 3, pp. 241–248. doi: 10.15789/2220-7619-2014-3-241-248 (In Russ.)]
5. Слесарева К.В., Ермолова Н.В., Линде В.А., Колесникова Л.В., Томай Л.Р. К вопросу о патогенезе наружного генитального эндометриоза // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2013. № 1. С. 18–22. [Slesareva K.V., Ermolova N.V., Linde V.A., Kolesnikova L.V., Tomay L.R. To the question of the pathogenesis of external genital endometriosis. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii = Journal of Fundamental Medicine and Biology*, 2013, no. 1, pp. 18–22. (In Russ.)]
6. Соколов Д.И., Кондратьева П.Г., Ярмолинская М.И., Крамарева Н.Л., Селютин А.В., Рулев В.В., Ниаури Д.А., Сельков С.А. Содержание хемокинов и цитокинов в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом различной степени тяжести // *Медицинская иммунология*. 2007. Т. 9, № 1. С. 85–90. [Sokolov D.I., Kondratjeva P.G., Jarmolinskaja M.I., Kramareva N.L., Seljutin A.V., Rulev V.V., Niauri D.A., Selkov S.A. Contents of chemokines and cytokines in peritoneal fluid from the patients with endometriosis of various severity. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2007, vol. 9, no. 1, pp. 85–90. doi: 10.15789/1563-0625-2007-1-85-90 (In Russ.)]
7. Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Батаева А.Е. Новая концепция возможного патогенеза эндометриоза. Обоснование профилактики // *Русский медицинский журнал*. 2012. Т. 20, № 1. С. 6–10. [Tikhomirov A.L., Manukhin I.B., Bataeva A.E. A new concept of the possible pathogenesis of endometriosis. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2012, vol. 20, no. 1, pp. 6–10. (In Russ.)]
8. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2016. 66 с. [Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for the management of patients. Moscow, 2016. 66 p. (In Russ.)]
9. Ярмолинская М.И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008. № 3. С. 30–34. [Yarmolinskaya M.I. cytokine profile of peritoneal fluid and peripheral blood in patients with pelvic endometriosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2008, no. 3, pp. 30–34. (In Russ.)]
10. Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Иммунокорректирующая терапия наружного генитального эндометриоза: методическое пособие для врачей. СПб.: Тактик-Студио, 2007. 35 с. [Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A. Immunocorrecting therapy of external genital endometriosis: Handbook for doctors. St. Petersburg: Taktik-Studio, 2007. 35 p. (In Russ.)]
11. Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю., Беженарь В.Ф., Рулев В.В., Селютин А.В., Тхазаплизева С.Ш. Эффективность применения протеолитического препарата «Лонгидаза» в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом // *Иммунология*. 2015. Т. 36, № 2. С. 116–121. [Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A., Manuylova T.Yu., Bezhenar' V.F., Rulev V.V., Selyutin A.V., Tkhasaplizheva S.Sh. The efficacy of the proteolytic medication longidaza in combined treatment of adhesions in patients with genital endometriosis. *Immunologiya = Immunology*, 2015, vol. 36, no. 2, pp. 116–121. (In Russ.)]
12. Barcz E., Milewski Ł., Dziunycz P., Kamiński P., Płoski R., Malejczyk J. Peritoneal cytokines and adhesion formation in endometriosis: an inverse association with vascular endothelial growth factor concentration. *Fertil. Steril.*, 2012, vol. 97, no. 6, pp. 1380–1386.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.057
13. Bulun S.E. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 360, no. 3, pp. 268–279. doi: 10.1056/NEJMra0804690
14. Campos G.B., Marques L.M., Rezende I.S., Barbosa M.S., Abrão M.S., Timenetsky J. Mycoplasma genitalium can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 2018, vol. 109, no. 3, pp. 549–560. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.009
15. Heidarpour M., Derakhshan M., Derakhshan-Horeh M., Kheirollahi M., Dashti S. Prevalence of high-risk human papilloma-virus infection in women with ovarian endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2017, vol. 43, no. 1, pp. 135–139. doi: 10.1111/jog.13188
16. Hou Z., Sun L., Gao L., Liao L., Mao Y., Liu J. Cytokine array analysis of peritoneal fluid between women with endometriosis of different stages and those without endometriosis. *Biomarkers*, 2009, vol. 14, no. 8, pp. 604–618. doi: 10.3109/13547500903183970
17. Kalu E., Sumar N., Giannopoulos T., Patel P., Croucher C., Sherriff E., Bansal A. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Research.*, 2007, vol. 33, no. 4, pp. 490–495. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00569.x
18. Kobayashi H., Higashiura Y., Shigetomi H., Kajihara H. Pathogenesis of endometriosis: The role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). *Mol. Med. Rep.*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 9–15. doi: 10.3892/mmr.2013.1755
19. Li J.X., Dai S.Z., Liu H., Cao Y.M., Liu S.Q. Study on the changes of T-lymphocyte subsets in the patients with endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*, 2005, vol. 40, no. 1, pp. 17–20.
20. Lousse J.C., Van Langendonck A., Defrere S., Ramos R.G., Colette S., Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Front Biosci. (Elite Ed.)*, 2012, vol. 4, pp. 23–40. doi: 10.2741/e358
21. Lucidi R.S., Witz C.A., Chrisco M., Binkley P.A., Shain S.A., Schenken R.S. A novel in vitro model of the early endometriosis lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells. *Fertil. Steril.*, 2005, vol. 84, pp. 16–21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.10.058
22. Matarese G., De Placido G., Nicas Y., Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease. *Trends Mol. Med.*, 2003, vol. 9, no. 5, pp. 223–228. doi: 10.1016/S1471-4914(03)00051-0
23. Oppelt P., Renner S.P., Strick R., Valletta D., Mehlhorn G., Fasching P.A., Beckmann M.W., Strissel P.L. Correlation of high-risk human papilloma viruses but not of herpes viruses or Chlamydia trachomatis with endometriosis lesions. *Fertil. Steril.*, 2010, vol. 93, no. 6, pp. 1778–1786. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.061

24. Podgaec S., Dias Junior J.A., Chapron C., Oliveira R.M., Baracat E.C., Abrão M.S. Th1 and Th2 immune responses related to pelvic endometriosis. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2010, vol. 56, no. 1, pp. 92–98. doi: 10.1590/s0104-42302010000100022
25. Sampson J.A. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. *Arch Surg.*, 1921, vol. 3, no. 2, pp. 245–323. doi: 10.1001/archsurg.1921.01110080003001
26. Scholl B., Bersinger N.A., Kuhn A., Mueller M.D. Correlation between symptoms of pain and peritoneal fluid inflammatory cytokine concentrations in endometriosis. *Gynecol., Endocrinol.*, 2009, vol. 25, no. 11, pp. 701–706. doi: 10.3109/09513590903159680
27. Suen J.L., Chang Y., Chiu P.R., Hsieh T.H., Hsi E., Chen Y.C., Chen Y.F., Tsai E.M. Serum level of IL-10 is increased in patients with endometriosis, and IL-10 promotes the growth of lesions in a murine model. *Am. J. Pathol.*, 2014, vol. 184, no. 2, pp. 464–471. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.10.023
28. Ulukus M., Ulukus E.C., Goker E.N.T., Tavmergen E., Zheng W., Arici A. Expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein 1 in women with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 2009, vol. 91, no. 3, pp. 687–693. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.067
29. Velasco I., Acién P., Campos A., Acién M.I., Ruiz-Maciá E. Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression. *J. Reprod. Immunol.*, 2010, vol. 84, no. 2, pp. 199–205. doi: 10.1016/j.jri.2009.11.004
30. Vestergaard A.L., Knudsen U.B., Munk T., Rosbach H., Bialasiewicz S., Sloots T.P., Martensen P.M., Antonsson A. Low prevalence of DNA viruses in the human endometrium and endometriosis. *Arch. Virol.*, 2010, vol. 155, no. 5, pp. 695–703. doi: 10.1007/s00705-010-0643-y

Авторы:

Зайнетдинова Л.Ф., д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Россия;

Телешева Л.Ф., д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Россия;

Коряушкина А.В., врач акушер-гинеколог клиники ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Россия.

Authors:

Zaynetdinova L.F., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chelyabinsk, Russian Federation;

Telesheva L.F., PhD, MD (Medicine), Professor, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Laboratory Diagnostics, Chelyabinsk, Russian Federation;

Koryaushkina A.V., Obstetrician-Gynecologist, Clinic of the South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 05.05.2019
Отправлена на доработку 12.09.2019
Принята к печати 22.10.2019

Received 05.05.2019
Revision received 12.09.2019
Accepted 22.10.2019