

ЗНАЧЕНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЛЯ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И.М. Аршба, Э.К. Джикидзе

ГУН НИИ медицинской приматологии РАМН, г. Сочи

Резюме. Для установления этиологической связи патологии урогенитального тракта (УГТ) с хламидией, микоплазмой и уреоплазмой большое значение имеет разработка адекватных моделей на лабораторных животных с последующим использованием модельных систем для решения кардинальных проблем борьбы с заболеваниями урогенитального тракта. Одним из необходимых условий использования обезьян при создании экспериментальных моделей инфекционных и соматических заболеваний человека является знание спонтанной патологии обезьян. Настоящее исследование установило и выявило высокую частоту обнаружения возбудителей урогенитальных инфекций в УГТ здоровых и больных обезьян.

Ключевые слова: обезьяны, урогенитальная инфекция, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы.

SIGNIFICANCE OF UROGENITAL INFECTIONS IN PATHOLOGY OF PREGNANCY AND DELIVERY IN EXPERIMENTS

Arshba I.M., Dzhikidze E.K.

Abstract. Development of adequate models in laboratory animals is highly important to detect etiological links between urogenital tract pathology and chlamydia, mycoplasma and ureaplasma bacteria. These model systems can be very useful to find solutions in combating with urogenital tract diseases. One of the obligatory conditions to use monkeys in development of experimental models of infectious and somatic human diseases is knowledge of spontaneous pathology in primates. The present study has shown high frequency of urogenital infections bacteria in the urogenital tract of healthy and sick monkeys. (*Infekc. immun.*, 2011, vol. 1, N 2, p. 185–188)

Key words: primates, urogenital infection, Chlamydia, Micoplasma, Ureaplasma.

В последние годы резко возрос интерес к изучению роли хламидий, микоплазм и уреоплазм в этиологии воспалительных заболеваний урогенитального тракта человека. Современные представления о воспалительных заболеваниях мочеполовых органов, передающихся половым путем, не могут ограничиваться узкими рамками и быть плодотворными, если они не будут дополнены исследованиями в области инфекционной патологии, этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, иммунологии, рациональной терапии и профилактики. Генитальные инфекции оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности и родов, могут привести к досрочному прерыванию бе-

ременности, заболеванию и гибели плода и новорожденного. Указанные инфекции не оставляют после себя стойкого иммунитета, поэтому могут наблюдаться реинфекции и рецидивы заболевания, которые протекают в клинически выраженной или стертой форме [1, 2, 5, 8, 9, 10].

Обезьяны, ближайшие эволюционные родственники человека, составляющие наряду с человеком единый отряд приматов, с давних пор используются для экспериментального изучения инфекционных заболеваний антропонозного и зоонозного происхождения [3]. Следует указать, что многие спонтанные болезни обезьян бактериального, вирусного и паразитарного происхождения являются аналогами

поступила в редакцию 01.03.2011
принята к печати 05.03.2011

© Аршба И.М.,
Джикидзе Э.К., 2011

Адрес для переписки:

Аршба Илона Мурмановна,
к.б.н., старший научный сотрудник
лаборатории инфекционной патологии
НИИ медицинской приматологии РАМН

354376, г. Сочи, Адлерский р-н,
с. Веселое, НИИ МП РАМН.
Тел.: 8 928 451-28-24.
E-mail: aim26@mail.ru

соответствующих заболеваний человека как по клинико-морфологическим проявлениям, так и по характеру этиологических агентов [4]. У этих животных при содержании и разведении в условиях неволи довольно высока частота патологии беременности и родов (ранние аборт, мертворождения), а также послеродовые воспалительные осложнения.

Целью данного исследования являлось определение этиологической роли и удельного веса хламидий, микоплазм и уреоплазм в спонтанной патологии обезьян, а также в репродуктивной патологии и патологии неонатального периода (аборт, мертворождение, патологии новорожденных).

Материалы и методы

В настоящей работе все обследованные обезьяны, являясь акклиматизированными и содержатся в открытых вольерах площадью 200–1000 м² по 30–50 особей или в групповых клетках по 5–7 обезьян. Вольеры и клетки имеют зимние домики с центральным отоплением и водоснабжением. Обезьяны получают гранулированные корма, сбалансированные по всем ингредиентам, а также овощи и фрукты.

Объектом исследования служили 346 низших африканских (павианы гамадрилы, павианы анубисы, зеленые мартышки) и азиатских (макаки яванские, макаки резусы, макаки лапундеры) обезьян обоего пола и различного возраста (от нескольких дней и до 25 лет) (табл. 1).

Из обследованных обезьян разных видов были составлены следующие группы: группа здоровых обезьян (без клинических симптомов урогенитальной патологии), группа больных (живых) и погибших самок с патологией беременности и родов (аборт, патологические роды, мертворождения), группа погибших детенышей с различной патологией (пневмопатия, пневмония, гипотрофия).

По заключению клинико-ветеринарного отдела диагностической лабораторией к здоровым обезьянам (без клинических симптомов урогенитальной патологии) были отнесены активные животные, хорошо поедающие предлагаемую

пищу, с блестящим шерстным покровом, розовыми видимыми слизистыми, с нормальными показателями функций сердечно-сосудистой, дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта.

Материалом для исследования служили соскобы из уретры самцов, соскобы эпителиальных клеток влагалища здоровых самок и самок с урогенитальной патологией, а также соскобы, взятые из цервикального отдела и полости матки погибших самок. У погибших детенышей исследовали соскобы из конъюнктивы глаза, задней стенки глотки и паренхиматозные органы (легкое, печень, селезенка, почка). В ряде случаев для серологического исследования использовали сыворотки крови здоровых и больных обезьян.

Для подготовки и проведения метода ПЦР (полимеразной цепной реакции) использовали коммерческие наборы производства НПФ «Литех» и «Биоком» (Москва), гарантирующие высокую диагностическую эффективность, особенно при персистентных инфекциях. Данная реакция состоит из трех этапов: экстракция ДНК из исследуемого материала, постановка ПЦР-амплификации участков ДНК и электрофоретического анализа продуктов ПЦР, которые проводили строго по указанному протоколу, с обязательным набором контрольных образцов.

Методом прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) проводили прямую идентификацию антигенов хламидий и микоплазм, с помощью тест-систем ХлаМоноСкрин, МикогомоФлюоСкрин и УреагениФлюоСкрин, выпускаемых в Москве ЗАО «Ниармедик плюс» при институте им. Н.Ф. Гамалеи, по прилагаемой инструкции.

Серологический метод применяли при выявлении антител к *S. trachomatis* в сыворотке крови обезьян методом ИФА (иммуноферментного анализа) с использованием тест-систем производства НПО «Диагностические системы» (г. Н. Новгород), выявление антител к антигенам микоплазм с использованием тест-систем ООО «Ниармедик плюс» (Москва) в соответствии с инструкциями по применению, предлагаемыми производителем.

ТАБЛИЦА 1. ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ОБСЛЕДОВАННЫХ ОБЕЗЬЯН

Виды обезьян	Количество самок	Количество самцов	Количество детенышей	Общее количество
Макаки резусы	83	18	21	122
Макаки яванские	70	4	13	87
Макаки лапундеры	34	–	1	35
Зеленые мартышки	9	5	2	16
Павианы гамадрилы	55	13	15	83
Павианы анубисы	–	–	3	3
Всего	251	40	55	346

Статистическую обработку полученных данных проводили в соответствии с общепринятыми методами по Ашмарину И.П. и Воробьеву А.А. При статистическом анализе выполняли межгрупповые сравнения с использованием критериев Фишера. Результаты считали достоверными при $p \leq 0,01$.

Результаты

При исследовании 200 здоровых обезьян (160 самок и 40 самцов) в возрасте от 3 до 24 лет, без клинических симптомов урогенитальной патологии, было отмечено, что у 99 (49,5%) из 200 здоровых обезьян методом ПЦР в соскобах из влагалища и уретры обнаружены возбудители инфекций, передающихся половым путем: *C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*. Как следует из рис. 1, частота обнаружения возбудителей урогенитальных инфекций (УГИ) у взрослых здоровых обезьян была различной.

Несмотря на столь высокий процент обнаружения возбудителей, клинические проявления заболеваний у этих животных не отмечены, что совпадает с аналогичными наблюдениями у людей. Проведенное обследование здоровых обезьян выявило широкое распространение носительства возбудителей УГИ.

Следующим этапом исследования являлось обследование больных и погибших обезьян с патологией беременности и родов (аборты, патологические роды, мертворождения). У 79 самок из 91 обнаружены изучаемые нами возбудители УГИ, что составило 86,8%.

При разных видах патологии у 91 особи возбудители УГИ обнаруживались с частотой: *C. trachomatis* — 71,4%, *M. hominis* — 61,5%, *U. urealyticum* — 47,2% (рис. 1). По сравнению со здоровыми животными в этих группах преобладала смешанная инфекция (72,1%), реже регистрировалась моноинфекция (27,8%).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о более высокой частоте обнаружения возбудителей УГИ ($p \leq 0,001$) у обезьян с разными видами патологии беременности и родов по сравнению со здоровыми особями. Частота ассоциаций возбудителей УГИ в виде

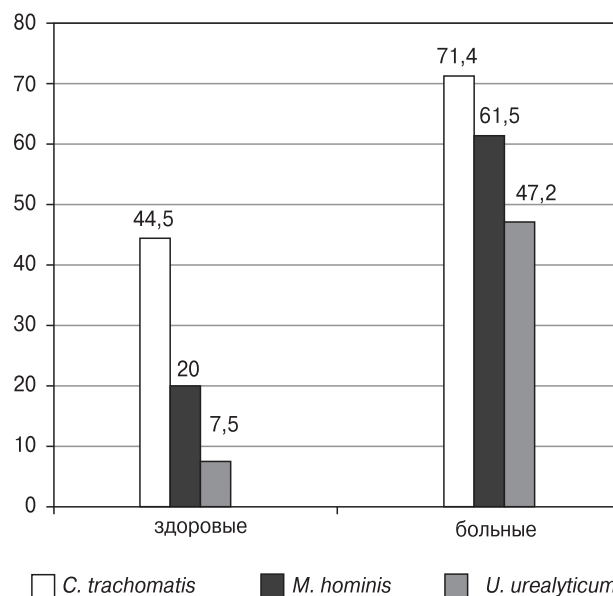


Рисунок 1. Частота обнаружения возбудителей УГИ у здоровых и больных обезьян

микст-инфекции у больных обезьян с патологией беременности и родов оказалась достоверно выше ($p \leq 0,001$), чем у здоровых.

Серологические данные свидетельствуют о распространении представителей класса *Mollicutes* (*M. hominis*, *U. urealyticum*) среди обезьян, что подтверждается обнаружением специфических антител и антигенов в сыворотке крови, как у клинически здоровых (бессимптомных) носителей, так и у обезьян с патологией урогенитального тракта. Серологические исследования подтверждают также высокую степень инфицированности УГТ обезьян хламидиями.

Для выяснения этиологической связи возбудителей УГИ с патологией новорожденных были обследованы детеныши разных видов обезьян, рожденные от инфицированных и здоровых самок. Всего обследовано 55 детенышей, в том числе 17 мертворожденных и 38 погибших в течение 1 месяца жизни после рождения.

Из 55 исследованных детенышей у 26 обнаружены возбудители УГИ (*C. trachomatis*, *M. hominis* и *U. urealyticum*), что составило 47,2% (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2. ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ДЕТЕНЫШЕЙ ОБЕЗЬЯН ВОЗБУДИТЕЛЯМИ УГИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Виды патологии	Количество детенышей	Число инфицированных детенышей	
		абс.	%
Мертворождение	17	6	35,2
Пневмопатия	26	14	53,8
Пневмония	2	2	100
Гипотрофия	4	2	50
Травмы	4	2	50
Патология ЖКТ	2	0	0
Всего	55	26	47,2

У 6 из 17 мертворожденных обезьян разных видов методом иммунофлюоресценции практически во всех паренхиматозных органах установлено наличие возбудителей УГИ (*S. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*), что свидетельствует о генерализации инфекционного процесса. На основании этих данных мы предполагаем, что мертворождения связаны с внутриутробным инфицированием плода. Возбудители УГИ регистрировались как в виде моноинфекции, обусловленной *S. trachomatis*, так и смешанной, обусловленной *M. hominis* и *U. urealyticum*.

В группе погибших от пневмопатии так же, как и у мертворожденных, мы наблюдали диссеминацию возбудителей УГИ в паренхиматозные органы (легкие, почки, печень, селезенку).

Обнаружение *S. trachomatis* на конъюнктиве глаза в двух случаях и *U. urealyticum* на задней стенке глотки в одном, дает основание предполагать возможность заражения при прохождении через родовые пути.

Обнаружение возбудителей УГИ в отпечатках паренхиматозных органов погибших новорожденных детенышей является объективным доказательством внутриутробного инфицирования.

Эти данные подтверждают как антенатальный, так и интранатальный путь инфицирования плода, что соответствует наблюдениям у людей [6, 7]. Таким образом, наши исследования показали, что детеныши, рожденные от инфицированных самок, относятся к группе обезьян с повышенным риском заражения возбудителями УГИ.

Обсуждение

Обследование 346 африканских и азиатских обезьян на носительство возбудителей УГИ выявило широкое распространение *S. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum* у обезьян разных видов (павианы гамадрилы, павианы анубисы, зеленые мартышки, макаки яванские, макаки резусы, макаки лапундеры).

Исследование показало, что спонтанная инфекция разных видов обезьян возбудителями УГИ повторяет основные закономерности развития аналогичной инфекции, широко распространенной среди людей. На этом основании мы можем рекомендовать обезьян в качестве

модели для изучения неясных вопросов патогенеза, иммуногенеза, а также для испытания эффективности новых методов лечения, вакцин и иммунобиологических препаратов.

Результаты проведенных исследований обосновывают необходимость строгого контроля обезьян на носительство возбудителей УГИ как при формировании производственного стада, так и при использовании этих животных в медико-биологических экспериментах.

Список литературы

1. Арестова И.М., Занько С.Н., Русакевич П.С. Генитальные инфекции и беременность. — М.: Мед. лит., 2000. — 170 с.
2. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные, микоплазменные заболевания гениталий // М.: Триада-Х, 2003. — 438 с.
3. Лапин Б.А., Джикидзе Э.К., Крылова Р.И., Стасилевич З.К., Яковлева Л.А. Проблемы инфекционной патологии обезьян. — М.: Издательство РАМН, 2004. — 136 с.
4. Лапин Б.А., Джикидзе Э.К., Фридман Э.П. Руководство по медицинской приматологии. — М.: Медицина, 1987. — 188 с.
5. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции: Рук. для врачей. — СПб., 2003. — 395 с.
6. Малкова Е.М., Гавалов С.М., Гришаева О.Н. Хламидийная инфекция у новорожденных детей. — Кольцово, 2005. — 48 с.
7. Цинзерлинг А.В., Вуду Г.А. Внутриутробный микоплазмоз. — Кишинев, 1986. — 189 с.
8. Domeika M., Hallen A., Karabanov L., Chudomirova K., Gruber F., Unzeitig V., Poder A., Deak J., Jakobsone I., Lapinskaite G., Dajek Z., Akovbian V., Gomberg M., Khryanin A., Savitcheva A., Takac I., Glazkova L., Vinograd N., Nedeljkovic M. Chlamydia trachomatis infections in eastern Europe: legal aspects, epidemiology, diagnosis and treatment // Sex Transm. Infect. — 2002. — Vol. 78. — P. 115–119.
9. Razin S., Yogev D., Nart F. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas // Microb. Biol. Rev. — 1998. — Vol. 62. — P. 1094–1156.
10. Yoshida T., Maeda S.-I., Deguchi T., Ishiko H. Phylogeny-based rapid identification of mycoplasmas and ureplasmas from urethritis patients // J. Clin. Microb. — 2002. — Vol. 40. — P. 105–110.