

ИММУННЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ЧЕЛОВЕКА

К.И. ПЛАХОВА, М.Р. РАХМАТУЛИНА, Н.В. ФРИГО, А.Р. ГАЛИМОВ, И.А. ВОЛКОВ, Е.Л. ВАСИЛЬЕВА

Immune and genetic mechanisms of infertility and reproductive function disorders associated with human urogenital chlamydial infection

K.I. PLAKHOVA, M.R. RAKHMATULINA, N.V. FRIGO, A.R. GALIMOV, I.A. VOLKOV, YE.L. VASILYIEVA

Об авторах:

К.И. Плахова — старший научный сотрудник отдела инфекций, передаваемых половым путем, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

М.Р. Рахматулина — и.о. заведующего отделом инфекций, передаваемых половым путем, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», д.м.н.

Н.В. Фриго — главный научный сотрудник, заведующий отделом лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», д.м.н.

А.Р. Галимов — младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва

И.А. Волков — научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, к.б.н.

Е.Л. Васильева — младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва

В обзоре освещены современные представления об иммунных и генетических аспектах бесплодия, ассоциированного с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека. Рассматриваются работы по изучению индивидуальных полиморфизмов генов, кодирующих цитокины и другие медиаторы иммунной системы. Представлены результаты исследований, направленных на поиск генетической предрасположенности к развитию осложнений, приводящих к нарушению репродуктивной функции человека, вследствие перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции.

Ключевые слова: *C. trachomatis*, генотипирование, цитокины, интерлейкины, бесплодие.

This review covers current concepts of immune and genetic mechanisms of infertility associated with human urogenital chlamydial infection. It describes studies of individual polymorphisms of genes coding cytokines and other immune system mediators. It also presents the results of studies aimed at searching for genetic predisposition to the development of complications resulting in human reproductive function disorders caused by past urogenital chlamydial infections.

Key words: *C. trachomatis*, genotyping, cytokines, interleukins, infertility.

Распространенность урогенитальной хламидийной инфекции среди населения разных стран мира остается высокой. По оценке ВОЗ, среди всех инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), распространенность урогенитального хламидиоза занимает второе место после трихомонадной инфекции. В мире ежегодно наблюдается более 90 млн новых случаев инфицирования *C. trachomatis*, из них 4 млн зарегистрированы в США и около 5,5 млн — в Европе [1]; экономический ущерб составляет десятки миллионов долларов. В течение последних лет в Российской Федерации заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией вышла на первое

место среди всех ИППП и составила в 2008 г. 89,6% на 100 000 населения. На сегодняшний день в России урогенитальный хламидиоз — вторая по распространенности регистрируемая ИППП после трихомоноза.

В группе риска по заболеваемости урогенитальным хламидиозом оказываются в основном молодые люди. По имеющимся данным, распространенность заболевания в популяционной группе 18—25 лет на 60% выше, чем в других возрастных группах [2].

Малосимптомное и бессимптомное течение заболевания, отсутствие своевременного и адекватного лечения может приводить к позднему обращению пациентов к врачу и развитию серьезных осложнений со стороны репродуктивной системы: у женщин — к воспалительным заболеваниям органов

малого таза (ВЗОМТ) и, как следствие, к развитию эктопической беременности, трубному бесплодию, у мужчин — к орхитам и эпидидимитам. Бессимптомное течение заболевания у мужчин встречается в 40—50% случаев, у женщин — в 70—80%. Согласно результатам современных исследований урогенитальная хламидийная инфекция выявляется у 29—32% женщин, не имеющих патологических выделений из цервикального канала, у 80—84% — со слизисто-гнойными выделениями, у 79—87% — с наличием гипертрофической эрозии шейки матки [3—5]. Каждый год в Европе эпидемиологи регистрируют около миллиона случаев сальпингитов, из них большая часть, около 600 тыс., хламидийной этиологии. Примерно в 120 тыс. случаев инфекция заканчивается так называемым механическим бесплодием. При этом каждый новый эпизод обусловленного хламидиями воспаления увеличивает вероятность развития вторичного бесплодия в несколько раз [6].

Расходы национальных систем здравоохранения на лечение последствий, вызываемых урогенитальной хламидийной инфекцией, являются весьма существенными. Исследования экономической эффективности мероприятий по обследованию и лечению больных урогенитальной хламидийной инфекцией в развитых странах показали, что наилучшей стратегией в данном случае является ранняя диагностика и лечение неосложненной инфекции [7].

Появление современных методов лабораторной диагностики диктует необходимость поиска принципиально новых путей предотвращения развития заболевания и его осложнений. Так, прогнозирование течения заболевания на основании генетически детерминированных, индивидуальных особенностей иммунного ответа на агент становится перспективным путем решения проблемы ранней диагностики и, как следствие, своевременного и адекватного лечения.

Иммунологические и генетические аспекты, обуславливающие особенности клинического течения урогенитальной хламидийной инфекции и развития нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с урогенитальным хламидиозом у человека, до конца не изучены.

Иммунные аспекты патогенеза урогенитальной хламидийной инфекции. Патогенез и клинические проявления урогенитальной хламидийной инфекции определяются повреждением тканей в результате внутриклеточной репликации хламидий, а также воспалительной реакцией организма хозяина в ответ на внедрение *C. trachomatis* и разрушение в процессе их размножения собственных клеток. В основе повреждающего воздействия на ткани могут быть также иммунные реакции, которые возникают при хронической или повторной инфекции, вызванной *C. trachomatis* [8].

Хламидийная инфекция запускает специфические и неспецифические иммунные реакции, в которых участвуют гуморальный и клеточный звенья иммунитета. При первичной инфекции поражаются эпителиальные клетки урогенитального тракта, при разрушении которых происходит выброс цитокинов (интерлейкинов (IL)-1, -6, -8, макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухолей и др.), взаимодействующих с клетками иммунной системы. При этом характер иммунного ответа организма человека на патоген предопределяет количество и состав (спектр) синтезированных цитокинов [9].

В случае развития иммунной реакции, вызванной внутриклеточным микроорганизмом *C. trachomatis*, синтез и секреция цитокинов являются отложенными во времени на 20—24 ч. после проникновения инфекции [10—12]. Через 2—4 дня после инфицирования отмечается пик местной воспалительной реакции. Максимальная концентрация цитокинов наблюдается через 48 ч. после инфицирования и сохраняется около 4 дней, затем постепенно снижается. Особая роль отводится IL-1, который секретируется первым еще не поврежденными эпителиальными клетками и стимулирует секрецию других цитокинов неинфицированными окружающими эпителиальными клетками. В этот период также отмечается повышенная продукция фактора некроза опухолей α (ФНО- α) — сильного индуктора воспалительного процесса [13], который стимулирует выраженное воспаление в зоне инфицирования. На ранней стадии инфекции важная роль отводится Т-лимфоцитам, в большей степени Т-хелперам 1-го типа, которые в ответ на антигенную активацию хламидиями секретируют интерферон- γ (ИФН- γ), который необходим для процессов, связанных с подавлением инфекционного агента. ИФН- γ стимулирует увеличение количества моноцитов и макрофагов, разрушающих хламидии, а также секрецию других цитокинов, в том числе IL-1 [14]. Кроме того, в развитии первичной воспалительной реакции принимает участие IgA, секреция которого в месте воспаления ограничивает дальнейшее распространение инфекции, но не приводит к полной элиминации бактерий.

В большинстве случаев иммунный ответ на первичную инфекцию носит транзиторный характер и не ассоциирован с повреждением тканей (эпителиального слоя) органов человека. Таким иммунным ответом обусловлено частое асимптомное и малосимптомное течение урогенитального хламидиоза.

Отличительная особенность *C. trachomatis* — длительная персистенция в макроорганизме, характеризующаяся появлением и сохранением жизнеспособных атипичных форм инфекционного агента, способных к реверсии в обычные формы с последующим рецидивом заболевания [15, 16].

При длительно персистирующей инфекции или при повторном инфицировании стимуляция иммунной системы хламидиями приводит к развитию реакции гиперчувствительности замедленного типа (III тип). В этих случаях антитела не участвуют в клеточной реакции, которая развивается через 24—48 ч. после проникновения инфекции в организм.

В настоящее время основной теорией, описывающей патогенез персистирующей хламидийной инфекции, является развитие реакции замедленного типа на специфический хламидийный белок теплового шока HSP 60 массой 60 кД, относящийся к классу белков теплового шока (HSP), который экспрессируется всеми бактериями и другими живыми клетками. HSP 60 присутствует как в ретикулярных, так и в элементарных тельцах хламидий, но его активный синтез начинается только при непродуктивной латентной инфекции. Таким образом, при персистирующей хламидийной инфекции происходит активный синтез HSP 60. Иммунный ответ на хламидийный HSP 60 связан с инфицированием верхнего отдела урогенитального тракта [17]. В случае персистенции цикл развития хламидий приостанавливается на фазе неразвивающихся ретикулярных телец. Эти формы продуцируют минимальные количества хламидийных структурных антигенов, но продолжают синтезировать и секретировать белок теплового шока HSP 60 [18].

У человека HSP делятся на две основные группы: конститутивные (HSC) и индуцируемые. Под действием физиологических условий HSC постоянно продуцируются, на молекулярном уровне отвечают за упорядочение анаболизма, метаболизма и катаболизма. HSP — стрессовые белки, они быстро синтезируются клетками в ответ на различные физические, химические и физиологические воздействия для того, чтобы повысить функции защиты клетки. При хронической персистенции микроорганизмов происходит повышенная выработка как человеческих, так и микробных HSP, причем микробные HSP 60 отвечают в основном за развитие иммунопатологических процессов. Антитела к сохранным эпитопам микробных HSP 60 вступают в перекрестную реакцию с человеческими HSP 60, которая в итоге приводит к развитию реакции гиперчувствительности замедленного типа и аутоиммунного ответа [18]. Процессы, которые наблюдаются при такой иммунной реакции, приводят к повреждению тканей и формированию фиброза в пораженных органах, в том числе к механическому вторичному бесплодию, эктопической беременности, хроническим газовым болям [19, 20].

Известно, что при персистирующей инфекции значительно увеличивается продукция IL-10. Считается, что именно IL-10, продуцируемый Th 2 клетками, регулирует противовоспалительные механизмы иммунного ответа за счет влияния на фагоциты

и антиген-представляющие клетки. IL-10 ингибирует в этих клетках транскрипцию и продукцию цитокинов, отвечающих за воспалительный ответ (ФНО, IL-12 и др.) [21, 22]. ИФН- γ , продуцируемый Т-хелперами, способствует разрушению хламидий, но в то же время — и воспалительному повреждению тканей человека и развитию фиброза [23]. Исследования последних лет свидетельствуют, что у женщин с вторичным бесплодием, инфицированных хламидиями, выявляется повышенный уровень ИФН- γ и IL-10 в цервикальном секрете [24, 25].

В литературе встречаются данные, указывающие на то, что запуск воспалительного процесса при урогенитальной хламидийной инфекции и синтез интерферонов опосредованы повышенной активностью ферментов: протеинкиназ и фосфолипаз. Активация хламидиями синтеза клетками фосфолипазы cPLA₂ способна запускать аутоиммунный процесс на клеточном уровне, приводя к реализации пути патогенеза вразрез с канонами иммунного ответа. Показана роль протеинкиназы ERK в индукции воспалительной реакции и развитии рецидивирующей и хронической форм урогенитальной хламидийной инфекции, что в свою очередь приводит к возникновению ВЗОМТ и бесплодия [26].

Иммунные аспекты развития бесплодия как осложнения урогенитальной хламидийной инфекции. Под бесплодием понимают отсутствие беременности при регулярной половой жизни в течение 12 мес. Оценка распространенности бесплодия в настоящее время неточна. Считается, что от 8 до 15% супружеских пар в течение репродуктивного периода сталкиваются с данной проблемой. При расчете на общую популяцию это означает, что в мире насчитывается более 100 млн супружеских пар, для которых проблема бесплодия является причиной личных страданий и может повлечь за собой распад семьи.

Одной из ведущих причин бесплодного брака являются воспалительные заболевания половых органов, которые составляют основную патологию мочеполовой системы у женщин (38,2%) и мужчин (43,3%) с бесплодием и в 2/3 случаев диагностируются у обоих супругов [27]. Основной причиной бесплодия у женщин являются ВЗОМТ, которые представляют собой различные комбинации нозологических форм, характеризующихся поражением верхних отделов репродуктивной системы. ВЗОМТ широко распространены во всем мире и наносят обществу значительный экономический и демографический урон. Р.Е. Munday (1997), J. Raavonen (1996) указывают, что до 60% случаев ВЗОМТ вызваны возбудителями ИППП [20, 28]. Основное значение в иницировании ВЗОМТ имеют хламидийная и гонококковая инфекции, возбудители которых поражают слизистую оболочку цервикального канала, что приводит к снижению ее барьерной функции и возникновению восходящего воспалительного процесса верх-

них отделов половой системы. По данным разных авторов, осложнения в результате инфицирования *C. trachomatis* могут наблюдаться в 30—50% случаев как у мужчин, так и у женщин. *C. trachomatis* является инфекционным агентом, часто выявляемым из нижних и верхних отделов полового тракта женщин с хроническими ВЗОМТ (в 11,1—54,0% случаев); у больных хроническими гнойными ВЗОМТ также установлена высокая инфицированность данными микроорганизмами (до 40% наблюдений) [29].

В патогенезе бесплодия при воспалительных заболеваниях придатков матки ведущую роль играют функциональные нарушения кинетики и обструкция маточных труб, а также нарушения иммунного статуса и процесса овуляции.

Функциональные нарушения кинетики маточных труб могут быть обусловлены воспалительной инфильтрацией стенок труб и атрофией реснитчатого эпителия слизистой оболочки. Ключевым моментом является образование гидросальпинкса за счет усиленной продукции слизи. Вследствие сдавления эпителия происходят некротические изменения, которые в первую очередь охватывают цилиарный эпителий, происходит децелиация эпителия и нарушение транспортной функции труб. Обструкция маточных труб возникает в результате рубцовых склеротических изменений при разрушении инфекцией трубного эпителия. После однократного эпизода сальпингита обструкция маточных труб выявлена у 11—13% больных, двукратного — у 23—36%, трехкратного и более — у 54—75% пациенток [30].

В настоящее время установлено, что для нормальной имплантации, роста и развития эмбриона необходимо создание в эндометрии матери состояния иммунной супрессии, что ведет к формированию защитного барьера и предотвращает отторжение наполовину чужеродного плода. Исследование биоптатов эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности в секреторной фазе менструального цикла показало активацию моноцитарно-макрофагальной реакции, повышение активности естественных киллеров наряду с угнетением Т-супрессорного звена иммунной системы. При изучении биоптатов эндометрия, полученных от соматически здоровых рожавших женщин, в пролиферативной фазе менструального цикла выявлено преобладание Т-хелперов над Т-супрессорами, в поздней, секреторной фазе менструального цикла — наоборот, превалирование Т-супрессоров, что, вероятно, создает необходимые условия для возможной имплантации [31].

Установлено, что важную роль в регуляции воспалительных реакций, межклеточных взаимодействий в эндометрии, в реализации эндокринных эффектов, а также в процессе инвазии трофобласта играет система цитокинов, представленная множеством протеинов или гликопротеидов, вырабатываемых преимущественно активированными лимфо-

цитами и моноцитарно-макрофагальной системой, а также в меньшей мере фибробластами, эндотелиальными и соматическими клетками, в том числе эндометрия и трофобласта. Считается, что цитокины не только оказывают влияние на состояние иммунной системы, но и способны регулировать ключевые функции репродуктивной системы человека. Исследования показывают, что цитокины принимают участие в процессах регуляции выработки мужских и женских половых клеток, оплодотворения и эмбрионального развития [32].

По данным ряда авторов [33], при воздействии специфических антигенов инфекционного происхождения в ткани эндометрия происходит дифференцировка Т-хелперов на две субпопуляции: Т-хелперы 1-го и 2-го типов (Th 1 и Th 2), синтезирующих определенный профиль цитокинов. Th 1 синтезируют преимущественно провоспалительные цитокины: IL-1, IFN- γ , ФНО- α и β , принимающие участие в росте и дифференцировке Т-, В-лимфоцитов, естественных киллеров, противовирусной и антибактериальной защите. Th 2 синтезируют IL-4, IL-5, IL-10, обеспечивающие преимущественно гуморальные реакции, гемопоэз, ангиогенез. К развитию воспалительных реакций в эндометрии даже в условиях низкой концентрации, а особенно при персистенции инфекционного агента, может приводить активация Th 1, что нарушает нормальные межклеточные взаимодействия и служит причиной неполноценной имплантации. У женщин с бесплодием воспалительного генеза обнаружено отсутствие физиологической цикличности в содержании показателей Т-системы иммунитета на фоне увеличения уровня иммуноглобулинов всех классов в цервикальной слизи. Установлено, что продукция антиспермальных антител ассоциирована с наличием антигенов A2, B5, B40 HLA-комплекса. Аутоиммунный ответ к блестящей оболочке яйцеклетки чаще определяется у женщин при наличии антигенов A1 и B8 HLA-комплекса [12, 22].

Длительно существующий воспалительный процесс в фаллопиевых трубах в присутствии ФНО- α приводит к воспалительному протеолизу, в результате чего развивается фиброз тканей и рубцевание [34, 35]. Показано, что иммуносупрессивный цитокин IL-10 снижает секрецию IFN- γ и ФНО- α и стимулирует активацию макрофагов, регулирующих внутриклеточное воспаление [36, 37]. Последние исследования свидетельствуют о том, что индивидуальная магнитуда иммунного ответа под контролем секреции IL-10 и ФНО- α генетически детерминирована.

Генетические аспекты урогенитальной хламидийной инфекции и бесплодия. В последние годы в мире большое внимание уделяется изучению роли генетических факторов в развитии предрасположенности к заболеваниям и вариантам их клинического течения, а также терапевтическому ответу

на проводимое лечение. Большое внимание уделяется изучению иммунорегуляторных генов, которые кодируют медиаторы иммунного ответа и межклеточного взаимодействия — цитокины, а также компоненты главного комплекса гистосовместимости человека. Наибольшее число исследований, посвященных изучению ИППП и дерматозов, указывает на важную роль ключевых цитокинов, оказывающих про- (TNF- α) или противовоспалительное (IL-10) действие [38, 39].

Проблема установления возможной взаимосвязи перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции и развития нарушений репродуктивной функции с позиций молекулярной генетики в настоящее время является малоизученной.

Ряд работ посвящен изучению полиморфизмов генов, кодирующих цитокины, у женщин при трубном бесплодии, ассоциированном с урогенитальной хламидийной инфекцией. В рамках этой проблемы наиболее изучен полиморфизм IL-10. Некоторые авторы считают, что именно индивидуальные различия цитокинового профиля и полиморфизмы в регуляторной области гена, кодирующего цитокин IL-10, обуславливают различный тип течения воспалительного процесса (острый или латентный) [40, 41].

Проведены исследования по изучению полиморфизмов гена интерлейкина-10 IL-10 -1082 (A/G), IL-10 -819 (T/C), IL-10 -592 (A/C), гена интерферона- γ IFN- γ +874 (A/T), гена фактора некроза опухолей- α TNF- α -308. По данным Н. Öhman (2006), индивидуальный полиморфизм гена IL-10 или функционально обусловленный различный уровень IL-10 являются причиной различного течения аутоиммунных, иммуносупрессивных и воспалительных процессов [42]. В работе Н. Öhman и соавт. (2009) показано, что наличие А аллеля в позиции -1082 гена IL-10 и А аллеля в позиции -308 гена TNF- α является фактором риска развития повреждения тканей маточных труб, индуцированного хламидийной урогенитальной инфекцией и приводящего к бесплодию; была выявлена статистически значимая связь между наличием этих аллелей и развитием нарушения проходимости маточных труб. Кроме того, установлено, что именно эти цитокины обладают биологическими эффектами, способствующими развитию хронического воспаления. Генетическая предрасположенность к повышенной продукции IL-10 была ассоциирована с уменьшенной продукцией ИФН- γ , необходимого для формирования успешной иммунной защиты против возбудителя урогенитальной хламидийной инфекции. Отмечено, что вариант IL-6 -174 (CC), который предопределяет низкую продукцию IL-6, встречался статистически чаще в группе пациентов с вторичным бесплодием, инфицированных хламидиями, чем в группе контроля. Наличие вариантов генотипов IL-10 -1082 (AA) и (AG) ассоцииро-

валось с повышенным риском развития поражения тканей маточных труб. По мнению авторов, изменения генотипов IL-10, как иммуносупрессивного цитокина, повышают риск развития осложнений урогенитальной хламидийной инфекции. Исследования показали, что повышенный синтез и секреция IL-10 и TNF- α приводят к развитию нарушения проходимости маточных труб. В то же время наличие полиморфизмов в позиции +874 гена IFN- γ не было статистически значимо ассоциировано с развитием трубного бесплодия. Авторы связывают такой результат с малочисленностью группы пациентов с данным генотипом, включенной в исследование [40].

По некоторым данным, при внутриклеточных инфекциях выявляется ассоциация наличия аллеля А в позиции +874 гена IFN- γ с неполным выздоровлением, т. е. с переходом инфекции в хроническую или рецидивирующую форму [43].

В целом проведенные исследования показали, что такая индивидуальная особенность, как повышенная продукция IL-10 и низкая — IFN- γ , ассоциирована с выраженной воспалительной реакцией и развитием фиброза в маточных трубах, приводящей в значительной степени к увеличению риска развития трубного бесплодия.

В отдельных исследованиях [43, 44] указывается на наличие ассоциаций определенных аллелей генов, кодирующих белки главного комплекса гистосовместимости человека (аллель DQA1*0102 гена HLA-DQA1, аллель DQB1*0602 гена HLA-DQB1 и аллель 008 гена MICA), с урогенитальной хламидийной инфекцией, однако их роль в развитии бесплодия остается малоизученной. Так, в частности, в работе В. Mei и соавт. (2009) отмечено, что восприимчивость организма человека к инфекции, вызываемой *Chlamydia trachomatis*, может зависеть от локуса MICA.

Показано также, что с повышенным риском развития инфекции, вызываемой *C. trachomatis*, служащей основной причиной непроходимости маточных труб, ассоциированы полиморфизмы в гене MBL, кодирующем белок MBL (*mannose binding lectin*; лектин, связывающий маннозу), который является важным фактором врожденного иммунитета [45, 46]. В исследовании J. Sziller и соавт. установлена ассоциация полиморфизма 54 кодона гена MBL с развитием повреждений маточных труб, причиной которых была *C. trachomatis* [47].

Таким образом, как показывают приведенные данные литературы, существует достаточно большое количество публикаций, указывающих на наличие взаимосвязи перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции и возникновения нарушений репродуктивной функции у человека, вплоть до наступления бесплодия. В основе развития этих нарушений лежит как прямое повреждающее действие *C. trachomatis* на органы репродуктивной

системы, так и опосредованное — через сложные иммунные механизмы, связанные с распознаванием, презентацией антигенов, дифференцировкой Т-лимфоцитов, продукцией белка теплового шока, функционированием системы цитокинов.

В публикациях отмечается наличие взаимосвязи полиморфизмов генов, кодирующих цитокины, а также антигены гистосовместимости человека и развития серьезных осложнений, приводящих к нарушению репродуктивной функции вследствие перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции, обусловленной *C. trachomatis*, хотя точная роль полиморфизмов этих генов в развитии бесплодия остается до конца не выясненной. Наиболее часто в качестве генов, ассоциированных с развитием бесплодия у лиц, перенесших урогенитальный хламидиоз, указываются гены, кодирующие цитокины IL-10 и TNF, а также гены, кодирующие антигены главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* и *MICA*). Однако до сих пор полностью не определен спектр цитокинов и кодирующих их генов, оказывающих значимое влияние на характер воспаления и/или на возможность развития серьезных осложнений, приводящих к нарушению репродуктивной функции. Для успешного прогнозирования тяжести течения урогенитальной хламидийной инфекции и риска развития нарушений фертильности, как у женщин, так и у мужчин, требуется дальнейшее изучение роли цитокинов и кодирующих их генов, а также генов главного комплекса гистосовместимости человека.

Особый интерес представляет изучение индивидуального полиморфизма цитокинов и их функциональных различий. Выявление различий в генах, кодирующих цитокины, позволит определить индивидуальную предрасположенность к характеру течения инфекционного процесса (острого или персистирующего). Знание генетических аспектов патогенеза урогенитальной хламидийной инфекции может помочь сформировать научную основу для создания новых подходов к терапии урогенитальной хламидийной инфекции.

Литература

- Moss T.R., Darougar R. Human genital infections with *C. trachomatis*. UK, 2008; 55—73.
- Kohl K.S., Markowitz LE, Koumans EH. Developments in the screening for Chlamydia trachomatis: a review. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30 (4): 637—58.
- Анри-Сюше Ж. Хламидиозы в гинекологии. Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций. М., 1990. С. 16—30;
- Kleimann D., Sarov I., Inslar V. The effects of contraceptive hormones on the replication of *Chlamydia trachomatis* in human endometrial cells. *Contraception.* 1987; 35 (6): 533—542.
- Ripa K.T. Biological principles of the culture of *Chlamydia trachomatis* in cells monolayers. *Acta pathol., microb., immunol. Scand.* 1982; 32: 4—8.
- Domeika M., Mardh P.A. ABC on Chlamydia. Syva a Syntex Company, Berkshire, 1993.
- Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielson D. Decreasing incidences of gonorrhoea- and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease: a 25-year study from an urban area of central Sweden. *Sex Transm Dis.* 1996; 23: 384—91.
- Ustacelebi S, Kultursay N. Human Chlamydial infection. Ed. D. Serter, E. Ertem, D. Dereli. — Izmir. 1997; 29—37.
- Г.Ф. Железникова. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. Цитокины и воспаление. 2009; 8 (11): 10—17.
- Malinverni R. The role of cytokines in chlamydial infections. *Curr Opin. Infect. Dis.* 1996; 9: 150—155.
- Morton R.S., Kinghorn G.R. Genitourinary chlamydial infection: a reappraisal and hypothesis. *Int. J. STD AIDS.* 1999; 10: 765—755.
- Zdrodowska-Stefanow B., Ostaszewska-Puchalska I., Pucilo K. The immunology of Chlamydia trachomatis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* 2003; 51: 289—294.
- Rusmussen S.J., Eckmann L., Quayle A.J. et al. Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to Chlamydia infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 77—87.
- Witkin S.S., Giraldo P., Linhares I. et al. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 252—256.
- Дмитриев Г.А. Наиболее распространенные урогенитальные инфекции: диагностика и терапия. *Consilium Medicum.* 2004; 5 (7).
- Sellers J, Howard M, Pickard L, Jang D, Mahony J, Chernesky M. Chlamydial cervicitis: testing the practice guidelines for presumptive diagnosis. *CMAJ.* 1998; 158 (1):65.
- Witkin SS. Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 35—8
- Dreesbach K. Review. Chlamydial Heat Shock Proteins (sHSP). Germany. Medac Diagnostic. 2001; 1—19.
- Claman P, Honey L, Peeling RW, Jessamine P, ToWitkin SS. Immunity to heat shock proteins and pregnancy outcome. *Infect. Dis. Obye B: The presense of serum antibody to the chlamydial heat shock protein (CHSP60) as a diagnostic test for tubal factor infertility. Fertil Steril.* 1997; 67: 501—4.
- Paavonen J. Immunopathogenesis of pelvic inflammatory disease and infertility — what do we know and what shall we do? *J. Br. Fert.* 1996; 1: 42—5.
- Debattista J, Timms P, Allan J. Immunopathogenesis of Chlamydia trachomatis infections in women. *Fertil Steril.* 2003; 79: 1273—7.
- Moore K.W., R de Waal Malefyt, R. L. Coffman and A. O'Garra. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor. *Annu. Rev. Immunol.* 2001; 19: 683—765.
- Rotterberg ME, Gigliotti-Rothfunchs A, Wigzell H. The role of IFN-gamma in the outcome of chlamydial infection. *Curr Opin Immunol.* 2002; 14: 444—451.
- Reddy BS, Rastogi S, Das B et al. Cytokine expression pattern in the genital tract of Chlamydia trachomatis positive infertile women — implication of T-cell responses. *Clin. Exp Immunol.* 2004; 137: 552—558.
- Srivastva P, Jha R., Bas S. In infertile women, cells from Chlamydia trachomatis infected site release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat shock protein stimulation then fertile women. *Biology and Endocrinology.* 2008; 6: 20.
- M.J. Vignola, D.F. Kashatus, G.A. Taylor et al. cPLA2 regulates the expression of Type I interferons and intracellular immunity to Chlamydia trachomatis. *J Biol Chem.* Jul 2010; 285 (28): 21625—35.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. СПб.: СОТИС, 1995. 224 с.
- Munday PE. Clinical aspects of pelvic inflammatory disease. *Hum Reprod. Nov* 1997; 12 (11): 121—6.
- Канищева Е.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем. Диагностика, лечение. *Вестн. дермат. и венер.* 2002; 4: 16—23.
- Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов. Метод. материалы. / под ред. В.Н. Серова. М., 2003.
- Канищева В.М. Неполноценная лютеиновая фаза — тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности. *Гинекология.* 2002; 4: 154—155.
- Ingman W.V., Jones R.L. Cytokine knockouts in reproduction: the use of gene ablation to dissect roles of cytokines in reproductive biology. *Human reproduction update.* 2008; 24 (3): 179—192.
- Beer AE, Kvark JY. Reproductive medicine program. Finch University of Health Science Chicago Medical School. 2000.

34. Beatty W.L., Byrne G.L., Morrison R.P. Morphologic and antigenic characterization of interferon γ -mediated persistent Chlamydia trachomatis infection in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993; 90: 3998—4002.
35. Claman P, Honey L, Peeling R W, Jessamine P., Toye B: The presence of serum antibody to the chlamydial heat shock protein (CH-CP60) as a diagnostic test for tubal factor infertility. Fert. Steril. 1997; 67: 501—504.
36. Cotter TW, Meng Q, Shen ZL, Zhang YX, Su H and Caldwell HD: Protective efficacy of major outer membrane protein- specific immunoglobulin A (IgA) and IgG monoclonal antibodies in a murine model of Chlamydia trachomatis genital tract infection. Infect Immun. 1995; 63: 4704—4714.
37. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. J Immunol 2008; 180: 5771—7.
38. Abbas Z., Moatter T., Hussainy A., Jafri W. Effect of cytokine gene polymorphism on histological activity index, viral load and response to treatment in patients with chronic hepatitis C genotype 3. World J Gastroenterol. 2005; 11 (42): 6656—61.
39. Yanina Eberhard, Mamurova G, Hanlon T.P., Sillers L. et al. Cytokine gene polymorphisms as risk and severity factors for juvenile dermatomyositis. Arthritis and Rheumatism. 2008; 58(12): 3941—50.
40. Öhman H., Triitinen A., Halttunen M., et al. Cytokine polymorphisms and severity of tubal damage in women with Chlamydia-associated infertility. The journal of infectious diseases. 2009; 199: 1353—9.
41. Hvid, M., A. Baczynska, B. Deleuran, J. Fedder, H. Knudsen, G. Christiansen, and S. Birkelund. Interleukin-1 is the initiator of Fallopian tube destruction during Chlamydia trachomatis infection. Cell. Microbiol. 2007; 9: 2795—2803.
42. Öhman H., Triitinen A., Halttunen M., et al. IL-10 polymorphism and cell-mediated immune response to Chlamydia trachomatis. Genes and Immunity. 2006; 7: 243—6.
43. Rasouli M., Kiany S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis. Cytokine. 2007; 38: 49—4.
44. Kinnunen et al., 2002; Mei B., Luo Q., Du K. et al., Association of MICA gene polymorphisms with Chlamydia trachomatis infection and related tubal pathology in infertile woman. Hum Reprod. 2009; 24(12): 3090—5.
45. Worthley D.L., Bardy P.G., Mullighan C.G. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. Intern Med J. 2005; 35 (9): 548—55.
46. Fraser I.P., Koziel H., Ezekowitz R.A. The serum mannose-binding protein and the macrophage mannose receptor are pattern recognition molecules that link innate and adaptive immunity. Semin Immunol. 1998; 10 (5): 363—72.
47. Sziller I., Babula O., Ujházy A., Nagy B., Hupuczki P., Papp Z., Linhares I.M., Ledger W.J., Witkin S.S. Chlamydia trachomatis infection, Fallopian tube damage and a mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism. Hum Reprod. 2007; 22 (7): 1861—5.

АЗИТРАЛ

Азитромицин капсулы 250 и 500 мг
(Макролид-азалид)

- **ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ШИРОКИЙ СПЕКТР ПОКАЗАНИЙ**
 - Урогенитальный хламидиоз
 - Микоплазмоз, уреаплазмоз
 - Гонорея
 - Инфекции кожи и мягких тканей
- **ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ**
- **ВЫСОКИЙ КОМПЛЕАНС**
 - Снижение выработки резистентных штаммов
 - Самый безопасный антибиотик

- ✓ **ВЫСОКИЙ ПРОЦЕНТ ИЗЛЕЧЕНИЯ**
- ✓ **НИЗКИЙ ПРОЦЕНТ РЕЦИДИВОВ**
- ✓ **ВХОДИТ В ЖНВЛС**





Средняя розничная цена
капс. 250 мг № 6, капс. 500 мг № 3,
280-300 руб.



www.shreyalife.com