

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии  
Кафедра медицинской биологии

УТВЕРЖДАЮ  
Заведующий кафедрой  
 Е. И. Шишацкая

« 13 » июля 2020 г.

## МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

06.04.01.05 – Реконструктивная биоинженерия

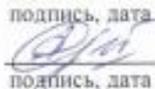
Особенности цитокиновой регуляции у больных эндометритом и  
пельвиоперитонитом

Научный руководитель

  
подпись, дата

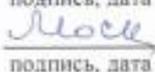
профессор, д.м.н. О. В. Смирнова

Выпускник

  
подпись, дата

А.Д. Чикунова

Рецензент

  
подпись, дата

с.н.с., к.б.н. О.Л. Москаленко

Красноярск 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	3
1 Обзор литературы.....	5
1.1 Воспалительные заболевания женских половых органов.....	5
1.2 Воспалительные заболевания верхних отделов половых путей (органов малого таза) .....	8
1.2.1 Этиология и патогенез эндометрита .....	8
1.2.2 Диагностика и лечение эндометрита.....	11
1.2.3 Этиология и патогенез пельвиоперитонита.....	12
1.2.4 Диагностика и лечение пельвиоперитонита.....	13
1.3 Цитокиновая регуляция.....	15
1.3.1 Провоспалительные цитокины.....	17
1.3.2 Противовоспалительные цитокины.....	19
2 Материалы и методы.....	22
2.1 Объект исследования .....	22
2.2 Иммуноферментный анализ (ИФА).....	23
2.3 Статистический метод обработки данных .....	24
3 Результаты и обсуждения исследования.....	25
Заключение .....	39
Список сокращений .....	40
Список использованных источников .....	41

## ВВЕДЕНИЕ

Острый эндометрит – это самое часто встречающееся заболевание, которое сопровождается воспалением слизистой оболочки матки с поражением как функционального, так и базального слоя. Острый эндометрит, как правило, возникает после различных внутриматочных манипуляций: аборта, выскабливания, введения внутриматочных контрацептивов, родов, но также данное воспаление зачастую вызвано условно-патогенными микроорганизмами, такими как: хламидии, трихомонады, представителями рода кандиды и многими другими представителями [1].

Пельвиоперитонит - это воспаление брюшины малого таза, процесс вторичный. Развивается, как осложнение острого гнойного воспаления матки (эндометрит).

Данные заболевания встречаются у женщин репродуктивного возраста (согласно ВОЗ средний возраст определяется и заключен в пределах от 15 до 49 лет) [2].

Частота встречаемости больных женщин в России с острым эндометритом, по данным разных авторов составляет от 45 до 60%, пельвиоперитонит встречается значительно реже от 5 до 20%.

У женщин с острым эндометритом в 55% случаев диагностируют бесплодие, а у 38% в анамнезе имеется неудачное вынашивание и невынашивание беременности [3].

Ряд научных исследований, как в России, так и за рубежом доказывает, что острое воспалительное заболевание матки и пельвиоперитонит взаимосвязаны [5].

При несвоевременном и неправильном лечении, данное заболевание прогрессирует и приобретает новую форму в виде серьезной патологии – пельвиоперитонита, а в дальнейшем в худшем случае приводит к предраковому состоянию.

Защитой организма от внешних и внутренних патогенных факторов является иммунная система. Функции иммунитета многообразны. В организме иммунитет принимает участие во всех регуляторных процессах [4].

Цитокины представляют очень важное звено в механизмах иммунного ответа. Данные показатели являются биологически активными веществами, которые регулируют работу Т и В-лимфоцитов, макрофагов.

Таким образом, целью данной работы является изучение особенностей цитокиновой регуляции у больных острым эндометритом и пельвиоперитонитом.

Задачи:

1. Определить содержание некоторых провоспалительных цитокинов у больных острым эндометритом и пельвиоперитонитом.
2. Определить содержание некоторых противовоспалительных цитокинов у больных острым эндометритом и пельвиоперитонитом.
3. Выявить наиболее значимые показатели цитокинов в прогрессировании острого эндометрита и пельвиоперитонита.

Исследование проводилось на базе НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, в лаборатории клинической патофизиологии.

# 1 Обзор литературы

## 1.1 Воспалительные заболевания органов малого таза

Воспалительные заболевания половых органов довольно распространенное заболевание. В России данная категория занимает первое место и составляет 60% обращений в женские консультации. Ученные предполагают, что число заболевших в разы больше, так как при острых формах больные вовсе не обращаются к специалистам[6].

Изменение полового поведения у молодого поколения, экология и сниженный иммунитет ведет к росту воспалительных заболеваний половых органов, данная статистика наблюдается во всех странах мира.

Патологические процессы по локализации следует выделять две группы:

- Воспалительные заболевания нижних отделов половых органов: вульвит, бартолинит, кольпит и т.д.
- Воспалительные заболевания верхних отделов половых органов: эндометрит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит и т.д.

Воспалительные процессы разделяются по клинической картине на острые с выраженной симптоматикой, подострые со стертыми проявлениями и хронические в стадии обострения или полной ремиссии[7].

Воспалительные заболевания возникают под воздействием различных факторов. Это может быть механическое, термическое, химическое воздействие, но чаще всего и наиболее значимое является инфекционный возбудитель[8].

Инфекция разделяется на две группы специфического и неспецифического звена. К примеру, стрептококки, стафилококки, хламидии и т.д., являются возбудителями неспецифической группы. Абсолютные патогены играют очень важную роль в образовании воспалительных заболеваний половых путей, главным образом располагаясь и размножаясь в удобном для них месте[9,10,11,12].

В данный момент времени возникновение заболеваний сопровождающиеся воспалением половых органов происходит с преобладанием анаэробных микроорганизмов, которые не образуют споры.

В основном воспалительные заболевания передаются половым путем, реже бытовым (нарушение личной гигиены). К заболеваниям, передающимся половым путем относятся: гонорея, ВПЧ, хламидиоз, герпес, СПИД, сифилис т.д.

Конечно же природа позаботилась и продумала множество факторов, которые защищают организм от инфекции. Одним из видов биологической защиты будет относиться состояние половой щели, оно сомкнутое, что затрудняет попадание инфекции[13].

Микрофлора влагалища содержит кислую среду, что очень препятствует к распространению различных патогенов. Во флоре содержатся грамположительные и грамотрицательные бактерии. Естественный барьер создается с помощью различных бифидо- и лактобактерий, их численность составляет 90% микрофлоры влагалища в период репродукции[14].

В клетках эпителия содержится гликоген, который далее расщепляется до молочной кислоты, тем самым образует кислую среду во влагалище с помощью лактобактерий, а это влияет очень пагубно на микроорганизмы, что ведет к их дальнейшей гибели[15,16].

Когда уровень эстрогенов в организме человека, а именно у женщины, снижается, количество полезных бактерий тоже снижается, что ведет к прекращению выделения молочной кислоты, к примеру: постменопауза.

Как вариант гибели полезных бактерий наступает в тот момент, когда врач прописывает антибактериальную терапию.

Инфекции бывают различные, и второе место по встречаемости патогена во влагалище занимают кокки.

Инфекционные заболевания более настойчивы тогда, когда наш иммунитет подвергается к снижению активности, различным нарушениям эндокринной системы, использования КОК и гормональной терапии, от этого

влагалищная флора очень страдает, что позволяет организм быть более уязвимей перед патогеном и происходит в конечном итоге инфицирование[17].

Следующая по счету природная защита организма от половых инфекций это цервикальный канал, который является барьером между верхними и нижними отделами половых путей границей которого является зев матки, а именно внутренний. Существует цервикальная слизь, в которой содержатся биологически активные вещества. Она обеспечивает защиту такую как фагоцитоз, синтез лизоцима, трансферрина и т.д., которые пагубно влияют на бактерии. Также происходит запуск иммунных механизмов, к примеру, Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов, интерферонов и так далее. Гормоны, которые прописаны врачом, выступают, как контрацептивы и в результате вызывают сгущение слизи из цервикального канала, что приводит к труднопроходимости для инфекционного патогена[18,19].

При процессе менструации происходит отторжение слоя эндометрия, что в дальнейшем препятствует распространению инфекции.

Инфекция распространяется различными путями. Они могут мигрировать из нижних отделов половых путей в верхние. Пассивное распространение происходит через цервикальный канал в полость матки, а вот активный путь передачи может быть через поверхность движения сперматозоидов, либо трихомонад[22].

Что же способствует к распространению к рассмотренным нами инфекциям[20,21]:

1. Внутриматочные манипуляции (приводят к заносу инфекции из внешней среды влагалища в полость матки)
2. Менструация (проникновение микроорганизмов)
3. Роды
4. Различные операции на органы малого таза, брюшной полости
5. Хронические инфекции (очаги)

Процесс проникновения патогена, который дальше даст начало развитию инфекции, несет за собой деструктивные изменения с каскадом воспалительных реакций. Активные медиаторы высвобождаются, которые вызывают различные расстройства[23].

По каким признакам можно понять, что началась воспалительный процесс:

- Краснота
- Припухлости
- Повышенная температура
- Боли
- Нарушение различных функций

Общие черты проявления процесса воспаления:

- Лихорадка
- Лейкоцитоз
- Повышенная СОЭ
- Изменение со стороны гормональной, нервной, СС системы
- Изменение иммунологической реактивности

Самый распространённый патологический процесс –это воспаление. С помощью воспаления обеспечиваются локализация, а затем элиминация инфекционного агента вместе с поврежденной под его воздействием тканью.

## **1.2 Воспалительные заболевания верхних отделов половых путей (малого таза)**

### **1.2.1 Этиология и патогенез эндометрита**

Эндометритом, следует называть, воспаление слизистой оболочки матки. Поражение приходится на функциональный, так и базальный слой. Эндометрит

делится на две группы. Острый эндометрит может возникать по различным причинам, одна из основных это после внутриматочных манипуляций. к примеру, аборт, ВМК, роды, выскабливания.

Распространение в первую очередь приходится на эндомиометрит- это мышечный слой. Более тяжелое течение уже приходится на параметрит- возникает поражение стенки матки. Само заболевание имеет острую фазу: высокая температура, сильные боли внизу живота, сильнейший озноб, выделения гнойные, либо сукровичные. Примерно 10 дней длится острая стадия. Конечно же, врачи сталкиваются с распространение воспалительного процесса – перитонит, острый тазовый абсцесс, параметрит и т.д., все это все в дальнейшем может перетекать в хроническое течение заболевания[1,24,25].

Врач акушер-гинеколог проводит свой осмотр и что он может сразу увидеть у пациента, так это в первую очередь гнойные выделения из цервикального канала. Проведя ультразвуковую диагностику, либо визуально осмотрев можно понять, что матки увеличена и мягкой консистенции. Матка болезненная, очень чувствительная. Видна нечеткость границ между миометрием и эндометрием. Меняется эхогенность слоев. Проведя клиническое обследование видим лейкоцитоз, наблюдаем сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение скорости оседания эритроцитов, лимфопения и т.д.

Данная патология может оперироваться эндоскопически, а именно выполняется гистероскопия. Что мы можем увидеть при данной хирургической манипуляции: определение некротизированной слизистой в полости матки, некие элементы плодного яйца, могут также быть остатки плацентарной ткани, и конечно же встречаются инородные тела[26].

Происходит нарушение оттока, далее следуют выделения из матки. Это все может быть как следствие сужения цервикального канала различным злокачественным новообразованием или, к примеру, полипом. Также бывает и повторное гнойное поражение полости матки и матки в целом.

Симптоматика, следующая:

- Сильные боли в низу живота

- Гнойная лихорадка
- Озноб
- Увеличение матки, болезненное состояние
- Расширение матки
- Наличие жидкости в матки
- Гнойные выделения

Следующая стадия хроническая. Она возникает, как правило, из-за неправильного, подобранного врачом, лечения, а именно первой фазы заболевания. Так же к этому приводят своего рода выскабливания слизистой матки, сопровождается кровотечением. Кесарево и внутриматочная контрацепция.

Что несет в себе хроническая форма заболевания:

- Лимфоидные инфильтраты
- Фиброз стромы
- Изменения спиральных артерий
- Наличие плазматических клеток
- Атрофия желез
- Гиперплазия слизистой оболочки

Происходит снижение числа рецепторов по отношению стероидным гормонам. Развивается неполноценность превращений слизистой матки, когда идет менструальный цикл. К симптомам как раз относят нарушения менструального цикла, из-за чего в дальнейшем происходит нарушение восстановления слизистой оболочки, а также матка плохо сокращается[1,39].

При таком заболевании, как эндометрит, за частую происходит нарушение репродуктивной функции, что приводит к бесплодию, либо к выкидышам на ранних сроках беременности[1,40,41].

Диагностировать хроническую форму можно без труда, достаточно собрать анамнез пациента, осмотра акушера-гинеколога. Все же для окончательного постановления диагноза необходима биопсия, после исследования эндометрия при выскабливании.

### **1.2.2 Диагностика и лечение эндометрита**

Диагностируют данное заболевание в женской консультации или гинекологическом стационаре. Диагностируют, собирают анамнез, если видны остатки плодного яйца, остатки плацентарной ткани, либо крупные сгустки крови, то лечение начинают с манипуляции, проведя опорожнение полость матки, другими словами проводят гистероскопию[1,42,43].

Далее врачи прописывают терапию антибиотиками. Как известно, что ни один препарат не активен против всех имеющихся возбудителей воспалительных заболеваний малого таза, поэтому препараты начинают комбинировать с целью уничтожения возбудителя.

Этапы терапии различные. Госпитальный подразумевает парентеральный путь введения препаратов с дальнейшим переходом на преоральный. Существует амбулаторный, применяют пероральные формы препаратов.

Известен лечебный комплекс, и туда включают противовоспалительную терапию, инфузионную, седативную.

После прерывания беременности обычно назначают препараты, которые сокращают матку, укрепляют сосудистую стенку.

Когда воспаление начинает угасать, врачи прописывают физиотерапию, для того чтобы была профилактика для организма. Активизировался иммунитет и снизился риск спаечного процесса в малом тазу. После процедур происходит постепенное купирование симптомов, и структура ткани восстанавливается[27].

### 1.2.3 Этиология и патогенез пельвиоперитонита

Пельвиоперитонит является острым, воспалительным заболеванием, которое развивается как своего рода осложнение после перенесенного острого эндометрита, острого сальпингоофорита или гнойного воспаления матки и придатков

Данный процесс начинается с инфекционного очага, а именно он возникает в яичнике или матке, маточной трубе, при различных нагноениях в маточных трубах (при внематочной беременности), когда нагнаивается киста, аденомы и т.д.[29,30].

Восходящая инфекция – это про пельвиоперитонит, он развивается в этом случае практически всегда: из нижнего отдела половых путей в брюшину. Как правило, процесс берет свое начало после хирургических вмешательств в результате осложнения[31].

Существует острая стадия серозного пельвиоперитонита. Проявляется расстройством микроциркуляции, после гиперемии и уже в дальнейшем отек брюшины. Клиника следующая: происходит скопление серозного экссудата в малом тазу, который содержит белок-фибрин, также выявляются лейкоциты и альбумин[32,33].

В полупроницаемой мембране - эндотелии, происходят различные дистрофические изменения. Можно увидеть, что воспаление в темпе начинает угасать, а на место него происходит образование огромного числа спаек между париетальной брюшиной малого таза, маткой и придатками, а также других органов тела (конкретно кишки). После образования спаек, между ними будут образовываться замкнутые полости, где уже будет в дальнейшем скапливаться жидкость. Врачи порой упоминают этот процесс, как саккатный перитонит[34,35].

Медлить при данном воспалении не стоит, так как при гнойной форме пельвиоперитонита, тот самый гнойный экссудат начинает скапливаться в кишечноматочном углублении, что далее развивается абсцессом или, как мы привыкли слышать – абсцесс Дугласова кармана[36,37,38].

#### **1.2.4 Диагностика и лечение пельвиоперитонита**

Поговорим о диагностике и лечении пельвиоперитонита. Все начинается с тщательного сбора данных о протекании заболевания, о ранее приобретенных патологиях пациента, ее образ жизни и уже после сбора анализа, врач приступает к осмотру[1,45,46].

Врач начинает пальпировать брюшинную стенку для того чтобы определить степень ее напряженности. При осмотре, специалист видит, что у пациента есть болезненные зоны, смотрит на реакцию передней стенки и предполагает очаг заболевания, но далее его исследует для того чтобы окончательно убедиться. Далее смотрит врач гинеколог для того чтобы определить развитость органов, прощупать матку на болезненность. Так же берут мазок на исследования микрофлоры влагалища[1,47].

Врач назначает ультразвуковую диагностику органов брюшины. Если это пельвиоперитонит, то он обнаруживает экссудат в брюшине и очаг поражения. Специалист оценивает степень заражения, и какие органы могли быть подвержены к инфицированию[1,48].

Если врач обнаруживает жидкость, то назначают пунктирование стенки брюшины. Процедура неприятная, даже болезненная. Но это все необходимо для того чтобы извлечь экссудат для проведения анализа. С помощью проведенного анализа, возможно, определить возбудителя и назначать скорейшее лечение[1,49,50,51].

Случай может нести и более тяжелый характер, в результате которого могут прибегнуть к лапароскопии - это вид хирургического вмешательства с

целью устранения инфицированного очага. Это самая не травматичная операция, относительно полостной операции. Пациенту делают несколько маленьких надрезов, далее вводят трубку с камерой, которая позволяет очень точно зафиксировать состояние каждого органа визуально, с помощью прибора определяют расположение очага[52,53].

Если говорить о лечении, то оно направлено на купирование самого воспалительного процесса. Сначала пациенту проводят удаление из организма различных активных, токсических веществ, по-другому назовем дезинтоксикация. После, подключают антибактериальную и противовоспалительную терапию[54].

Выведение экссудата производится путем задней кольпотомии. Если процесс более тяжелый, к примеру, тубоовариальный абсцесс, то применяют хирургический способ вмешательства[55].

Существует несколько типов исследования[56,61]:

1. Физикальное
2. Инструментальное

Данный диагноз подтверждают:

1. Проявление симптомов при пальпации брюшины или влагалища
2. Ярко - выраженная острая болезненность матки
3. Выраженная болезненность заднего свода, дальнейшее выпячивание и скопления жидкости и гноя в нем
4. Проведение УЗИ
5. Пунктирование заднего свода влагалища
6. Взятие и проведение бактериологического анализа микрофлоры
7. Лапароскопия
8. Вновь бактериологическое исследование, но уже экссудата

### 1.3 Цитокиновая регуляция

Под цитокинами обычно следуют понимать биологически активные факторами. Цитокины обычно вырабатываются клетками в ответ на внешние воздействия. Цитокины играют роль регуляторов в этапах жизнедеятельности[57,58].

Данным процессом обеспечивается пролиферация, межсистемное взаимодействие, также незамедлительный ответ иммунитета на проникновение патогенов инфекционного происхождения[59].

Существует несколько групп цитокинов[60]:

1. Провоспалительные
2. Противовоспалительные
3. Клеточный иммунитет
4. Гуморальный иммунитет

Цитокины по своей природе являются низкомолекулярными белками, либо гликопротеины. Как правило они секретируются моноцитами, макрофагами, В- и Т-лимфоцитами, НК-клетки, также эпителиальными клетками, фибробластами и т.д[62,63].

Цитокины подразделяются на несколько групп:

1. Гемопэтины
2. Цитокины ФНО- альфа семейства
3. Хемокины
4. Интерфероны

Одна из функций цитокинов это регуляция развития защитных реакций. Этот процесс происходит с участием разных типов клеток крови, соединительной ткани и т.д. Все начинается с воспалительной реакции в виде отека, покраснения, болезненности, нарушаются функции. Происходит проникновение патогенов, в результате повреждаются ткани, тут учувствуют провоспалительные цитокины[64].

Цитокины ответственное и важно звено в регуляции дифференцировки, а также, если рассматривать функциональную активность лимфоцитов. Играют важную роль в процессе адаптивного иммунитета[65,66].

Существует два типа хелперов: Th-1 и Th-2[67]. Считается, что активация лимфоцитов происходит с непосредственным участием Т-лимфоцитов хелперов первого и второго типа. Синтез Th-1 ведет к стимуляции функций Т-лимфоцитов и макрофагов, что далее развивает клеточный тип. Синтез второго типа стимулирует гуморальное звено.

Подводя небольшой итог, мы можем сказать, что цитокины взаимосвязанная цепочка из других видов систем организма: нервной, эндокринной, кроветворной и т.д. Цитокины отвечают за защитную реакцию организма при попадании патогена[68,69].

### 1.3.1 Провоспалительные цитокины

TNF- $\alpha$  является одним из основных медиаторов воспалительной реакции. Характеристика цитокинов, что же означает слово интерлейкин. Данные вещества являются сигнальными. Цитокины вырабатываются клетками иммунной системы, они регулируют активность различных клеток. Синтез берет свое начало с Т- и В- лимфоцитов, НК –клеток[70,71].

Мы рассматривали и изучали несколько провоспалительные интерлейкинов, которые использовали в дальнейшей работе.

Начнем с первого показателя ФНО- $\alpha$  (фактора некроза опухоли альфа). Данный цитокин имеет свойство вызывать некроз некоторых опухолей. Позже выяснилось, что ФНО существует целое семейство. Фагоциты, эндотелиальные клетки, НК-клетки продуцируют данный показатель. ФНО альфа обладает рядом свойств[72,73]:

1. Продукция ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО
2. Запуск процесса адгезии
3. Образование антитело- В-клетками
4. Подключение Т-клеточной активации
5. Стимуляция и образования цитолиза
6. Усиление экспрессии на клеточной поверхности

Процесс апоптоза, а именно индукция смерти самой клетки цитокинами ,упомянутого раннее семейство ФНО, является основным при лечении опухоли[74,80].

Путь действия ФНО:

1. Цитотоксический
2. Противовоспалительный и иммуномодулирующий
3. Влияние на метаболизм

Первый путь направлен на клетки опухоли, либо только что пораженные клетки имеющимся вирусом. Далее второй путь, вызываемый активацией макрофагов, нейтрофилов и т.д.

А уже влияние на метаболизм происходит путем доведения до гипергликемии, кахексии, увеличения мышечного слоя гликогенолиза и т.д.

Цитокин ИЛ-1. Имеет одну систему из трех популяций. ИЛ-1а ИЛ-1в, ИЛ-1Ра. ИЛ-1альфа начинают свою работу активируя Т-лимфоциты, а ИЛ-1бета обладает обширным спектром активируя неспецифические и специфические звенья иммунитета. Когда патоген проникает в клетку самым первым приходит на помощь второй тип показателя, тем самым проявляя защитную реакцию[75,76,81].

Интерлейкин 1 бета начинает продукцию с макрофагов и моноцитов.

Свойства цитокина ИЛ-1[77,79]:

1. Регуляция воспалительного процесса
2. Регуляция иммунного процесса
3. Активация нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов
4. Стимуляция и синтезирование белков острой фазы

Цитокин интерлейкин 1 принимает большое участие в повышении и снижении температуры тела. Когда происходит травма в плазме, невооруженным глазом видим рост уровня показателей ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО.

Интерлейкин 6 является мономером. Данный цитокин начинает индуцировать синтез острой фазы белков. В эндотелиальных клетках вызывается повышение уровня м-РНК[78].

Повышение уровня цитокина ИЛ-6 можно встретить при следующих патологиях:

- Псориазе
- Карцинома почек
- Лимфома
- Алкогольный цирроз
- Саркома
- Язва

- Болезнь Крона

Цитокин ИЛ-6 четко контролирует и регулирует пролиферацию эпителиальных клеток желчных протоков, клеток печени и т.д.

Цитокин ИЛ-8 является низкомолекулярным, отвечает за воспаление. Данный показатель принадлежит к семейству хемокинов[82].

Продукция начинается с бактериальных эндотоксинов. Интерлейкин 8 содержит семьдесят два аминокислотных остатка, структура в виде димера[83].

Данный цитокин известен как активирующий нейтрофилы пептид 1 или фактор активации нейтрофилов[84,85].

Цитокин ИЛ-8 начинает активирование нейтрофилов, далее вызывает хемотаксис в имеющийся очаг воспаления. Также все происходит относительно моноцитов.

Когда показатель ИЛ-8 увеличивается, то это говорит о остром воспалении.

### **1.3.2 Противовоспалительные цитокины**

Интерлейкин 4 это противовоспалительный цитокин, который регулирует продукцию цитокинов Th1 типа.

Это в первую очередь протеин имеющий массу 20 кило Дальтон. Продукция начинается с Т-хелперных лимфоцитов, тучных клеток, макрофагами[86].

Данный цитокин вызывает:

- Пролиферацию В-лимфоцитов
- Регулирует секрецию иммуноглобулинов
- Стимуляция Т-лимфоцитов
- Усиление противоопухолевого действия
- Усиление эозинофилии
- Накопление тучных клеток

Происходит секреция иммуноглобулинов G и E. Происходит стимулирование Т-лимфоцитов. Данный цитокин подавляет освобождение цитокинов воспаления фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 1 и интерлейкина 8. Также происходит подавление активированных моноцитов. Подавляется продукция первого типа – лимфоцитами[87,88].

Для того чтобы подвести итог касаясь повышения или понижения показателей цитокинов нужно определить динамику развития заболевания у провоспалительных и противовоспалительных цитокинов[89,90].

Поговорим о цитокине ИЛ-10. Это противовоспалительный цитокин, который начинает свою продукцию с помощью[91]:

- Т-хелперов первого и второго типа
- Моноцитов
- Макрофагов
- Цитотоксических клеток

Цитокин ИЛ-10 характеризуется иммуносупрессивным эффектом. Цитокин начинает подавлять пролиферацию Т-клеток, активность Т-клеток. Подавляет продукцию некоторых цитокинов[92,93].

Когда наступает момент избытка интерлейкина 10, то происходит ярко выраженное снижение противоинфекционной защиты, что далее ведет к развитию различных хронических инфекций[94,95].

Известно, что подавление продукции Th-1 типа происходит более активно, что приводит к смещению баланса второго типа. Предполагают, что этот процесс происходит под действием эндотоксина. В ходе реакции на стресс происходит выброс в организм различных гормонов и веществ в целом[96,97].

Данный цитокин обладает уникальной способностью снижать продукцию некоторых провоспалительных цитокинов. Это его характеризует как лидирующий цитокин[98].

Наблюдалось, что цитокин ИЛ-10 защищает В-клетки от апоптоза, а также в дальнейшем повышает иммуноглобулины А и М. В итоге ИЛ-10

помогает и делает все для того, чтобы гуморальную составляющую иммунного ответа, тем самым характеризуя и объясняя наличие защитной антипаразитной функции и аллергическую реакцию[99].

## 2 Материалы и методы

### 2.1 Объект исследования

В работе приведены результаты комплексного лабораторного обследования больных с эндометритом общей численностью 110 человек в возрасте от 15 до 49 лет (средний возраст составил  $30 \pm 1,3$  лет), группа с пельвиоперитонитом – 60 пациентов. Контрольной группой служили 120 практически здоровых донора без жалоб в возрасте от 15 до 49 лет (средний возраст  $30 \pm 1,3$  лет). Больные с эндометритом и пельвиоперитонитом поступили в гинекологическое отделение НИИ медицинских проблем Севера. В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, подтверждающее его добровольное участие в исследовании.

Отбор больных и набор клинического материала производился методом случайной выборки по мере поступления в гинекологическое отделение КГБУЗ КМКБ №4, после взятия материала анализ проводили на базе НИИ медицинских проблем Севера.

Больные острым эндометритом и пельвиоперитонитом имели хламидийную инфекцию. Хламидии в свою очередь вызывали воспалительное заболевание органов малого таза, в результате чего нарушалась проходимость маточных труб, что являлось причиной внематочной беременности и в целом бесплодия.

Все пациенты были доставлены в приемное отделение КГБУЗ КМКБ №4 в течение 12 часов с момента начала заболевания.

Объектом исследования были люди у которых брали материал исследования, а именно венозную кровь, которая бралась утром с 8 до 9 часов, натощак, из локтевой вены, в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и

двойным активатором свертывания (кремнезем) и Vacutainer с раствором гепарина натрия (5 ЕД/ мл).

При поступлении пациентов в приемное отделение, медицинские работники брали кровь для общего анализа крови, и в результате в двух группах наблюдался лейкоцитоз. У больных острым эндометритом наблюдался лейкоцитоз более  $14 \cdot 10^9$  /л, а у больных пельвиоперитонитом  $20 \cdot 10^9$  /л. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево, токсическая зернистость нейтрофилов указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции.

В исследование не включались пациенты с ВИЧ - инфекцией, страдающие гепатитом, туберкулезом, с язвенной болезнью желудка, имеющие сопутствующие острые и хронические заболевания в фазе обострения. Так же в исследования не включались лица старше 70 лет и пациенты, отказавшиеся принять участия в научном исследовании.

## **2.2 Иммуноферментный анализ (ИФА)**

Метод определения уровня цитокинов основан на «сэндвич» -варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к исследуемым цитокинам, а именно к ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-4, которые сорбированы на поверхности лунок разборного полистирольного планшета.

ИФА проводится в несколько этапов.

На первом этапе образцы сыворотки крови, а также контроль для построения калибровочного графика (100 мкл) инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Содержащиеся ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-4 в исследуемом образце, связываются с моноклональными антителами на твердой фазе. Не связавшийся материал удаляется отмывкой.

Второй этап – образовавшийся комплекс выявляют с помощью конъюгата №1 (антитела к ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-4 человека с биотином).

Далее биотин, находящийся в составе конъюгата №1 взаимодействует при инкубации со стрептавидином, конъюгированным с пероксидазой хрена (конъюгат №2). В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич». Во время инкубации с субстратом пероксидазы хрена – тетраметилбензидином (ТМБ) происходит окрашивание растворов в лунках в голубой цвет.

На третьем этапе реакцию останавливают добавлением стоп-реагента (серная кислота). При этом окрас растворов в лунках меняется с голубого на жёлтый. Интенсивность окраски прямо пропорциональна количеству содержащихся в образце ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-4.

Четвертый этап включает определение концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-4 в исследуемых образцах с помощью спектрофотометрирования при длине волны 450 нм. Расчет концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-4 осуществляют по калибровочному графику в координатах: ось абсцисс – концентрация цитокинов (пг/мл); ось ординат – значение оптической плотности образца [58].

### **2.3 Статистический метод обработки данных**

По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц MS Excel 2010 была сформирована база данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ StatisticaforWindows 8.0 (StatSoftInc., США, 2008) и MicrosoftExcel, 2007 (Microsoft, США). Обработка полученных данных включала подсчет непараметрических данных: медиану (Me) и персентиля (C25-C75). Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверки статистических гипотез принимался равным  $p < 0,05$ . Использовался корреляционный анализ для выявления зависимостей показателей хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов от *H. pylori*, при этом  $r > 0,75$ , оценивалась как сильная корреляционная взаимосвязь,  $0,25 < r$

$<0,75$  средняя корреляционная зависимость и  $r<0,25$ - слабая корреляционная зависимость.

### **3 Результаты и обсуждение исследования**

Из текста выпускной квалификационной работы изъяты, с 25 по 38 страницу, результаты интеллектуальной деятельности, которые имеют потенциальную коммерческую научную ценность в силу неизвестности их третьим лицам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных острым эндометритом наблюдается увеличение провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) относительно контрольной группы.

Таким образом, у больных острым эндометритом выявлено сочетанный первый и второй типы воспаления (Th-1 и Th-2).

У больных пельвиоперитонитом выявлено увеличение провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) относительно контрольной группы.

Таким образом, у больных пельвиоперитонитом выявлено преобладание первого типа Т-хелперов (Th-1).

Выявлена средняя положительная корреляционная связь между острым эндометритом и показателями цитокиновой регуляции: ФНО-а ( $r=0,72;p=0,03$ ), ИЛ-1( $r=0,67;p=0,04$ ), ИЛ-4( $r=0,69;p=0,01$ ), ИЛ-10( $r=0,70;p=0,038$ ). Также была найдена средняя положительная взаимосвязь между пельвиоперитонитом и цитокинами ФНО-а( $r=0,65;p=0,032$ ) и ИЛ-10( $r=0,71;p=0,048$ ).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ-1-интерлейкин 1

ИЛ-8 – интерлейкин 8

ИЛ-6 – интерлейкин 6

ИЛ-10 – интерлейкин 10

ФНО-а – фактор некроза опухоли альфа

ИЛ-4 - интерлейкин 4

IgA – иммуноглобулин А

IgG – иммуноглобулин G

Th-1 – Т-хелперы первого типа

Th-2 – Т-хелперы второго типа

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Валентей, Д.И. Репродуктивный возраст / Д.И. Валентей // ДЭС. - 2015. - №4. - С. 25-68.
2. ВОЗ. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по ИППП 2016-2021. [Электронный ресурс]: Медпортал.- Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250268/WHO-RHR-16.09-rus.pdf>
3. Медик, В.А. Женское бесплодие, клинико-социальные и организационные проблемы/ В.А.Медик // Медицинский журнал. -2016.- №2.-С.156-158.
4. Серов, В.Н. Руководство по охране репродуктивного здоровья / В.Н. Серов // Триада- X.-2014. -№1.-С.203-208.
5. Ярилин, А. А. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С.752.
6. Манухин, И. Б. Комплексное лечение хронических эндометритов у женщин с привычным невынашиванием беременности / И. Б.Манухин // Российский вестник акушера-гинеколога. – Медицина. -2001. - № 2. - С. 54-55.
7. Петров, Ю. А. Эффективность комплексной терапии в лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий / Ю.А. Петров// Материалы V Международного конгресса по репродуктивной медицине. - 2011.№1. - С. 149-158
8. Радзинский, В.Е. Хронический эндометрит в современной перспективе / В.Е. Радзинский // Казанский медицинский журнал. - 2012. - № 1. - С. 178-181.
9. Böhme, L. Chlamydia trachomatis-infected host cells resist dsRNA-induced apoptosis / L. Böhme // Cell Microbiol/- 2019.-№12 (9).P.1340-1351.

- 10.Цвелев, Ю.В. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике/ Ю.В. Цвелев // Мед.СПб.-2010.-№2.-С.15-20.
- 11.Вард М.Е. Современные данные об иммунологии хламидийной инфекции. /М.Е. Вард. //Инфекции, передаваемые половым путем. - 2006. - №6 - с. 3-6.
12. Кисина, В.И. Современное состояние вопроса о значении *Ureaplasma urealyticum* в генезе урогенитальных заболеваний / В.И.Кисина // Инфекции, передающиеся половым путем. - 2002.- № 1.- С. 8-16.
- 13.Guaschino, S. De Seta F. Update on Chlamydia trachomatis / S. Guaschino // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2000. -Vol. 900. - P. 293-300.
- 14.Дижевская, Е.В. Урогенитальные инфекции: современный взгляд / Е.В. Дижевская // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2011. - №4. - С. 48-52.
- 15.Шуршалина, А. В. Роль хронического эндометрита в развитии патологии репродуктивной функции / А.В. Шуршалина // Российский медицинский журнал. - 2007. - № 4. - С. 25-27.
- 16.Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельников // Триада-Х .- 2012. – С.304-310.
- 17.Баисова, Б.И. Учебник по акушерству и гинекологии / Б.И. Баисова // Пособие для врачей. -2011.-№5.-С. 432-450.
- 18.Прилепской, В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В.Н. Прилепской // МЕДпресс. -2016.-№3.-С.84-105.
- 19.Кулаков, В.И. практическая гинекология / В.И.Кулаков //Медпресс-информ. -2017.-№4.-С.74-86.
- 20.Kasius, J. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. Kasius // Fertil Steril. - 2018. - №3.-P.1451-1456.
- 21.Maybin, J. Inflammatory pathways in endometrial disorders/ J. Maybin // Mol Cell Endocrinol. - 2018. - №15 (335).-P.42-51.

22. Балакшина, Н.Г. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки / Н.Г. Балакшина // Ламберт академия. -2016.-№3.-С.132-142.
23. Hoffman, H. Mutation of a new gene encoding a putative pyrinlike protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome / H. Hoffman// Nat. Genet.-2011.-№29 (3).-P.301-305.
24. Heinonen, P.K. Primary in fertility and uterine anomalies / P.K. Heinonen // Fertil.Steril.-2003.-№1(4).-P.22-24.
25. Цаллагова, Л.В. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия / Л.В.Цаллагова // Жур.мед.-№4.-С.52-59.
26. Петерсен, Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Э.Э.Петерсен // МЕДпресс-информ. - 2017. –С.352-340.
27. Серов, В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения / В.Н. Серов // РМЖ. - 2011. -№ 19. -С. 46-50.
28. Стрижаков, А.Н. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки / А.Н. Стрижаков // Москва-медицина. -2016.-№6.-С.12-19.
29. Овсянникова, Т.В. Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения / Т.В.Овсянникова // Гинекология. - 2019.-№3.-С.20-27.
30. Johnston-MacAnanny, E. chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett // Fertil Steril. - 2017.-Vol, № 15. – P. 437–441.
31. Широкова, Д.В. Морфофункциональная вариабельность эндометрия как основа дифференцированного лечения бесплодия. Современные проблемы науки и образования. Современные проблемы науки и образования / Д.В. Широкова // Журнал медюнион. -2015. -№6.-С184-270.

- 32.Коваленко, В.Л. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированном с хроническим эндометритом / В.Л. Коваленко // Архив патологии. - 2018.-№4.-С.4-6.
- 33.Абрамова, С.В. Актуальные проблемы медицинских наук. Сборник научных трудов III межрегионального студенческого научного форума с участием молодых исследователей / С.В. Абрамова // Медицинский журнал. - 2019.-№2.-С.91-93.
- 34.Рахматуллаева, М.М.Уровень провоспалительных цитокинов в диагностике бактериального вагиноза / М.М. Рахматуллаева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. -2019.-№1.- С.251-255.
- 35.Aicardi, J. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis / J. Aicardi // Neurol. - 2014.-№ 15 (1).-P.49-54.
- 36.Кулаков, В.И. Гинекология: национальное руководство /В.И. Кулаков // М.: ГЭОТАР. – Медиа. - 2007.-С.761-782.
- 37.Vaveja, S. A study of bacterial pathogens in acute pelvic inflammatory disease / S. Vaveja // J. Commun. Dis.- 2001. -Vol. 33, № 2.- P. 121-125.
- 38.Щукина, Н.А. Диагностика стадии и степени тяжести гнойного воспаления у гинекологических больных / Н.А.Щукина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. -2004.- № 5.- С. 58-63.
- 39.Краснопольский, В. И. Гнойная гинекология / В. И. Краснопольский // Журнал мед. -2011.-№1.-С.15-26.
- 40.Сидорова, И. И Принципы лечения воспалительных заболеваний внутренних половых органов / И.И.Сидорова // Акуш. и гинекол. - 2007.- № 4.- С. 56-68.
- 41.Феоксисова, А.А. Роль эндометрита в клинике бесплодия Журнал мать и дитя / А.А. Феоксисова // Журнал мать и дитя.-2015.-№1.-С.53-59.

42. Серов, В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения / В.Н. Серов // РМЖ. - 2011. - № 19. - С. 46-50.
43. Базарный, В.В. Особенности клеточного иммунитета больных урогенитальным хламидиозом в зависимости от уровня поражения половых путей. / В.В. Базарный. // Иммунология. - 2011. - № 3 - С. 45-49.
44. Глазкова, Л.К. Состояние факторов неспецифической защиты организма женщин при хламидиозе. / Л.К. Глазкова // Вестн. дерматологии и венерологии. - 2008. - № 1 - С. 7-10.
45. Оценкова, О.В. Комплексный подход в лечении женщин репродуктивного возраста с осложненными формами гнойных воспалительных заболеваний придатков матки / О.В. Оценкова // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - Выпуск 2. - Т. 18. - С. 148-150.
46. Воропаева, С. Д. Этиология, патогенез и антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / С.Д. Воропаева // Consilium medicum. - 2008.- № 1.- С. 25-31.
47. Бурлев, В.А. Хронический эндометрит: ангиогенные факторы роста в цервикальной слизи у больных с нарушениями репродуктивной функции на фоне импульсной электротерапии / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. - 2014.- № 3.- С. 10-15.
48. Буянова, С.Н. Принципы выбора антибиотика для лечения гнойно-септических заболеваний в оперативной гинекологии / С.Н. Буянова // Акуш. и гинекологии. - 2013.- № 3.- С. 6-9.
49. Савельева, Г.М. Лапароскопия в гинекологии / Г.М. Савельева // ГЭОТАР Медицина. - 2018.- № 1.- С. 56-66.
50. Кулакова, В.И. Оперативная гинекология / В.И. Кулакова // Журнал Медицина. - 2019.- № 3.- С. 14-26.

- 51.Сметник, В.П. Неоперативная гинекология / В.П.Сметник // МИА. - 2017. -№4.-С23-25.
- 52.Баскаков, В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков // СПб. -2016.- №2.-С.23-26.
- 53.Беляков, И. М. Иммунная система слизистых / И.М. Беляков // Иммунология. – 1997. - № 4. – С. 7- 12.
- 54.Wise, R. A review of the mechanisms of action and resistance of antimicrobial agents / R. Wise // Can. Respir. J. - 2019. - Vol. 6. - P. 20-22.
- 55.Коробков, Д. М. Система IL-1 в аспекте некоторых механизмов трубно-перитонеального бесплодия / Д.М.Коробков // Сборник тезисов участников форума «Наука будущего - наука молодых. - 2016.-№1.- С. 38-40.
- 56.Кулинич, С.И. Прегравидарная подготовка женщин после неразвивающейся беременности с оценкой состояния эндометрия / С.И. Кулинич // Материалы III междунар. конгр. «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». СПб. - 2007.- С. 219-223.
- 57.Симбирцев, А.С. Цитокины + классификация и биологические функции/ А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаления. -2017.-№2.-С.16-22.
- 58.Орадова,А.Ш. Методы исследования цитокинов / А.Ш. Орадова // Медика.-2014.-№10.-С.84-87.
- 59.Apte, R.S. Cutting edge: role of macrophage migration inhibitory factor in inhibiting NK cell activity and preserving immune privilege / R.S Apte // J. Immunol.-2018.-Vol.160, №12.-P.5693-5696.
- 60.Duron, J. J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology / J. J. Duron // Colorectal Dis. – 2007. – Vol. 9. – P. 14-24.
- 61.Brokelman, W. Peritoneal changes due to laparoscopic surgery /W. Brokelman // Surg. Endosc. Jan. - 2017. - Vol. 25, №S 1. - P. 1-9.
- 62.Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечение заболевания человека / А.С. Симбирцев // Журнал мед. -2018.-№1.-С.512-520.

63. Tracey, K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway / K.J. Tracey // J. Clin.-2017.-№117 (2).-P.289-296.
64. Freitas Lima, L.C. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association / L.C. Freitas Lima // Front. Physiol.-2015.-№6.-P.304-310.
65. Wormald, S. Inhibitors of cytokine signal transduction / S. Wormald // J. Biol. Chem.-2014.-№279 (2).-P.821-824.
66. Picard, C. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency / C. Picard // J. Clin. Immunol.-2015.-№35 (8).-P.696-726.
67. Stangou, M. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis/ M. Stangou // Indian J. Nephrol.-2016.-№26(3).-P.26-29.
68. French, M.A. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy / M.A. French // HIV Med.-2016.-№1 (2).-P.107-115.
69. Martorana, D. Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations / D. Martorana // Phenotype Correlations. Front. Immunol.-2017.-№1.-P.344-350.
70. Calandra, T. MIF as a glucocorticoid+induced modulator of cytokine production / T. Calandra // Calandra.-2015. - Vol.377.-P.68-71.
71. Martinez, J. Direct action of type I IFN on NK cells is required for their activation in response to vaccinia viral infection in vivo / J. Martinez // J. Immunol. -2008.-№180 (3).-P.1592-1597.
72. Cheong, Y. C. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions / Y. C. Cheong // Hum. Reprod.-2012. - Vol. 17, № 1. – P. 69-75
73. Zwiach, R. Predictive value of conjointly examined IL-1ra, TNF-RI, TNF-RII, and RANTES in patients with primary glomerulonephritis/ R. Zwiach // J. Korean Med Sci.-2018.-№28 (2).-P.261-267.

74. McDermott, M. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes / M. McDermott // *Aliment. Pharm.*-2019.-№97 (1).-P.133-144.
75. Симбирцев, А.С. Интерлейкин-1: физиология, патология, клиника / А.С. Симбирцев // СПб.-2011.-№48.-С.488-490.
76. Dinarello, C.A. Biological basis for interleukin-1 in disease / C.A. . Dinarello // *Cancer Research.*-2016.-№87 (6).-P.2095-2147.
77. Norelli, M. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells / M. Norelli // *Nat. Med.*-2018.-№24(6).-P.739-748.
78. Jones, S.A. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling / S.A. Jones // *J. Clin. Invest.* - 2015.-№121 (9).-P.3375-3383.
79. Hurme, M. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes / M. Hurme // *J. Immunol.* - 2018.-№28 (8).-P.2598-2602.
80. Kalliolias, G.D. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies/ G.D. Kalliolias // *Nat. Rev. Rheumatol.*-2016.-№12 (1).-P.49-62.
81. Boraschi, D. The interleukin-1 receptor family / D. Boraschi // *Immunol.*-2013.-№25 (6).-P.394-407.
82. Abe, R. Regulation of the CTL response by macrophage migration inhibitory factor / R. Abe // *J. Immunol.* - 2016.-Vol.166, №2.-P.747-753.
83. Sharpe-Timms, K. L. Inflammatory cytokines differentially up-regulate human endometrial haptoglobin production in women with endometriosis / K. L. Sharpe-Timms // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 25, № 5. – P. 1241–1250.
84. Yao, V. Peritoneal mesothelial cells produce inflammatory related cytokines / V. Yao // *ANZ J. Surg* - 2014. - Vol. 74, № 11. - P. 997-1002.
85. Dabbs, D. J. Diagnostic immunohistochemistry / D. J. Dabbs // London: Churchill Livingstone.-2016. - Vol. 1.-P.828-835.

- 86.Sankaran, V.G. Anemia: progress in molecular mechanisms and therapies / V.G. Sankaran // Nat. Med.-2015.-№21 (3).-P.221-230.
- 87.Brines, M. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise / M. Brines // Kidney Int.- 2006.-№ 70 (2).-P.246-250.
- 88.. Lyman, G. Pegfilgrastim: a granulocyte colony-stimulating factor with sustained duration of action / G. Lyman // Expert Opin. - 2015.-№5 (12).-P.1635-1646.
- 89.. Schoggins, J.W. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions / J.W. Schoggins // Curr. Opin. Virol.-2016.-№1 (6).-P.519-525.
- 90.Molleston, J.M Attacked from All Sides: RNA Decay in Antiviral Defense. Viruses / J.M. Molleston // Ann Pathol.-2017.-№180 (3).-P.1592-1597.
- 91.Ng, C.T. Oldstone M.B. IL-10: achieving balance during persistent viral infection /, C.T. Ng // . Microbiol. Immunol.-2014.-№380.-P.129-135.
- 92.Lindahl, P. Interferon treatment of mice: enhanced expression of histocompatibility antigens on lymphoid cells / P. Lindahl // Proc. Natl. Acad. Sci.-2016.-№7394).-P.1284-1287.
- 93.Welsh, R. Type 1 interferons and antiviral CD8 T-cell responses / R. Welsh // PLoS Pathog.-2012.-№8 (1).-P.21-50.
- 94.Srivastava,S. Type I interferons directly inhibit regulatory T cells to allow optimal antiviral T cell responses during acute LCMV infection / S. . Srivastava // J. Exp. Med. - 2014.-№211 (5).-P.961-974.
- 95.Wang, Y. Timing and magnitude of type I interferon responses by distinct sensors impact CD8 T cell exhaustion and chronic viral infection / Y. Wang // Cell Host Microbe. - 2012.-№11 (6).-P.631-642.
- 96.Teijaro, J.R. Type I interferons in viral control and immune regulation / J.R. Teijaro // Curr. Opin. Virol.-2016.-№16.-P.31-40.
- 97.Aksentijevich, I. An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1 - Receptor Antagonist / I. Aksentijevich // N. Engl. J. Med.-2019.-№360 (23).-P.2426-2437.

98. Wentz, A.C. Conception of endometrial biopsy/ A.C. Wentz // Fertile. Steril.-  
2016.-№1 (7).-P.57-58.
99. Crow, Y.J. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity /  
Y.J. Crow // NY Acad. Sci.-2018.-№1.-P.21-98.

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии  
Кафедра медицинской биологии

УТВЕРЖДАЮ  
Заведующий кафедрой  
 Е. И. Шишацкая

« 13 » июля 2020 г.

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

06.04.01.05 – Реконструктивная биоинженерия

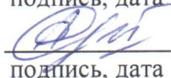
Особенности цитокиновой регуляции у больных эндометритом и  
пельвиоперитонитом

Научный руководитель

  
подпись, дата

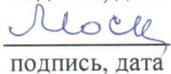
профессор, д.м.н. О. В. Смирнова

Выпускник

  
подпись, дата

А.Д.Чикунова

Рецензент

  
подпись, дата

с.н.с., к.б.н. О.Л. Москаленко

Красноярск 2020