

during the first trimester is associated with an increased risk of adverse obstetrical outcomes / Lai Y.J., Hsu T.Y., Lan K.C., et al. // Taiwan J Obstet Gynecol. 2017;56(2):192-195.

11. Cheesbrough M. District Laboratory Practice in Tropical Countries. Part 2. United States of America by Cambridge University Press. New York: Cambridge university press; 2006. Examination of urine; 105–15.

12. Hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: role of B lymphocytes. LaMarca B, Wallace K, Herse F, et al. // Hypertension. 2011; 57(4):865–71.

13. Localization of cathepsins D and B at the maternalfetal interface and the invasiveness of

the trophoblast during the postimplantation period in the mouse / Amarante-Paffaro A.M., Hoshida M.S., Yokota S, et al. // Cells Tissues Organs. 2011. 193 (6). 417-25.

14. Maternal and fetal outcome in women with hypertensive disorders of pregnancy: the impact of prenatal care / Barbosa I.R., Silva W.B., Cerqueira G.S., et al. // Ther Adv Cardiovasc Dis. 2015;9(4):140-6.

15. Matuszkiewicz-Rowińska J. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems / Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. // Arch Med Sci. 2015;11(1):67-77.

16. Moreno Santillan A.A. Uric Acid in Preg-

nancy: New Concepts / Moreno Santillan A.A., Briones Garduño JC, Diaz de Leon Ponce M.A. // Contrib Nephrol. 2018;192:110-115.

17. Naresh A, Simhan H.N. Association of polymicrobial growth from urine culture with adverse pregnancy outcomes. Am J Perinatol. 2011;28(7):537-42.

18. Placental changes in pregnancy induced hypertension / Nahar L, Nahar K, Hossain M.I, et al. // Mymensingh Med J. 2013;22(4):684-93.

19. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor // Cardenas I, Means R.E., Aldo P, et al. // J Immunol. 2010; 185:1248–1257.

И.Н. Данусевич, Л.М. Лазарева, У.М. Немченко

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА И ЦИТОКИНОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.20

УДК 618.145/612.017.1

Изучались и анализировались изменения показателей общего и местного иммунитета у женщин с репродуктивными нарушениями для патогенетического обоснования лечебных мероприятий.

Отмечено достоверное увеличение концентрации CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+CD8+/CD45+(Т-супрессоры), фагоцитарной активности нейтрофилов, НСТ сп., Ig M, и увеличение изучаемых про-и противовоспалительных цитокинов в сравнении с аналогичными показателями в группе контроля. В эндометрии, при персистенции инфекционного агента, выявлена достоверно высокая концентрация IL-8 и снижение ИЛ-1(β).

Снижение прогестерона, кортизола, НСТ сп., повышение CD3+CD8+/CD45+, IL-6, IL-8 можно отнести к маркерам репродуктивных нарушений.

Ключевые слова: иммунитет, эндометрий, цитокины, репродуктивные нарушения.

Changes in the indicators of general and local immunity in women of reproductive age for the pathogenetic substantiation of therapeutic measures for reproductive disorders were studied and analyzed.

Evaluation of indicators of cellular and humoral links of immunity showed a significant increase in the concentration of CD3 + (T-lymphocytes), CD3+CD8+/CD45+(T-suppressors), phagocytic activity of neutrophils, NST -test sp., Ig M, and an increase in the studied pro- and anti-inflammatory cytokines. In the endometrium, with persistence of an infectious agent, a significantly high concentration of IL-8 and a decrease in IL-1 (β) were revealed.

A decrease in progesterone, cortisol, NST sp., an increase in CD3+CD8+/CD45+, IL-6, IL-8 can be attributed to the markers of reproductive disorders.

Keywords: immunity, endometrium, cytokines, reproductive disorders.

Введение. Изменение детородной функции является одним из важных направлений в репродуктологии. Процент бесплодия постоянно продолжает расти [2], невынашивание беременности сохраняется достаточно высоким [6]. Процесс имплантации

весьма чувствителен и требует соблюдения ряда важных условий: высокой степени скоординированного действия между нормальными анатомическими условиями, нормального функционирования половых клеток, адекватного гормонального окружения эмбриона в эндометрии [8]. Вовлеченность многих систем и уровней регуляции процесса оплодотворения и вынашивания заставляет обращать внимание на изменения, происходящие на всех его уровнях. Учитывая сложность процесса, становится понятным неоднозначность патогенетических механизмов патологии беременности [3,4]. Адекватная предгравидарная перестройка эндометрия

имеет решающее значение для благополучной имплантации. В контроле децидуализации эндометрия участвуют множественные паракринные и аутокринные регуляторные факторы, такие как факторы роста, цитокины, продуцируемые различными клеточными структурами эндометрия, включая эпителиальные клетки, стромальные клетки, местные иммунные клетки и сосудистую сеть [5,7].

Цель исследования: изучить и проанализировать изменения показателей общего и местного иммунитета у женщин репродуктивного возраста для патогенетического обоснования лечебных мероприятий при репродуктивных нарушениях.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск: **ДАНУСЕВИЧ Ирина Николаевна** – д.м.н., в.н.с., irinaemails@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8862-5771>, **ЛАЗАРЕВА Людмила Михайловна** – к.м.н., зав. Центром инновационной медицины, <http://orcid.org/0000-0001-7026-2522X>, **НЕМЧЕНКО Ульяна Михайловна** – к.б.н., н.с., <http://orcid.org/0000-0002-7656-342X>.

Материал и методы исследования. Поперечное (кросс-секционное) исследование проводилось в период 2011-2013 гг. в амбулаторных условиях при обращаемости пациенток. Женщин включали в исследование с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000). Проводимое исследование одобрено местным комитетом по биомедицинской этике. Соответствующие критериям женщины участвовали после того, как подписали информированное согласие.

Проведено анкетирование 327 женщин фертильного возраста, обратившихся с жалобами на нарушение репродуктивной функции. Пациентки прошли общеклиническое, гинекологическое и лабораторно-инструментальное обследование согласно стандартам обследования бесплодных супружеских пар (Кулаков В.И., 2006).

Критерии включения в группу с репродуктивными нарушениями (РН) были: отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более, или невынашивание беременности в течение последнего года, либо неудачи в программах вспомогательных репродуктивных технологий. В итоге у 223 (68 %) женщин выявлено бесплодие, у 104 (32 %) - невынашивание беременности.

Критерии включения в контрольную группу: регулярный менструальный цикл; отсутствие нейроэндокринных нарушений и тяжелой соматической патологии; наличие беременности, закончившейся родами в течение последнего года. В группу контроля вошла 31 здоровая женщина с сохранной фертильностью.

Была сформирована группа женщин (100 чел.) с подозрением на хронический эндометрит. Верификация диагноза проводилась по результатам патогистологического исследования биоптата эндометрия (ПГИ), полученного в результате проведения малоинвазивной манипуляции – лийпель-биопсии эндометрия на 4–9-й день менструального цикла (средняя пролиферативная фаза) с использованием одноразового внутриматочного зонда («Taizhou Kechuang Medical Apparatus Co., Ltd», КНР). По результатам ПГИ сформированы две группы: 1-я - 50 пациенток с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом (средний возраст $30,5 \pm 0,6$ года), 2-я -

50 пациенток с репродуктивными нарушениями без хронического эндометрита (средний возраст $30,2 \pm 0,7$ года).

В основную группу было включено 50 женщин фертильного возраста с репродуктивными нарушениями (МКБ 10 – N97.9, O03). Средний возраст в группах не отличался, был сопоставим и составил $30,2 \pm 0,7$ года (в группе фертильных женщин $30,7 \pm 5,9$ года) ($p \geq 0,05$). Основными критериями включения в основную группу были: отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более, невынашивание беременности в течение последнего года, подписание информированного согласия, отсутствие хронического эндометрита по результатам ПГИ. Критерии исключения: наличие следующих причин репродуктивных нарушений, таких как эндокринные, генетические, гемостазиологические, иммунологические, включая мужской фактор, и верифицированный по результатам ПГИ эндометрия диагноз хронический эндометрит.

В основной группе пациенток с репродуктивными нарушениями были выделены две подгруппы:

- 16 пациенток с выделенным инфекционным агентом из ткани эндометрия;

- 34 пациентки с отсутствием инфекционного агента в ткани эндометрия.

Задачи исследования: 1) выявить особенности цитокинового статуса в ткани эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями; 2) оценить показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациенток с репродуктивными нарушениями; 3) оценить вклад инфекционного агента в изменение показателей основных звеньев иммунитета; 4) выявить маркеры репродуктивных нарушений у женщин репродуктивного возраста.

Диагностику на наличие ИППП (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. Genitalium*, *Chl. Trachomatis*) проводили с помощью культурального метода. Для идентификации вирусной инфекции (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ) использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) из материала, взятого из цервикального канала. Микробиологические исследования биотопа влагалища проводили согласно руководствам (Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось при помощи прибора «Aloka-5500» с вагинальным датчиком 7 МГц в режиме двухмерной визуализации. Концентрации интерлейкинов (IL-1 β , INF- γ , TNF- α , IL-4, 6, 8, 10) определяли в ткани эндометрия с помощью тест-систем «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), на основе «сендвич»-метода с использованием иммуноферментного анализатора «Мультискан EX» (Германия) и выражали в пг/мл.

Забор крови для гормональных исследований проводился натощак, с 3-го по 9-й день менструального цикла и во вторую фазу с 20-го по 24-й день менструального цикла, в соответствии с общепринятыми требованиями. Определение концентрации пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) проводили радиоиммунологическим методом с применением анализатора «Иммунотест» (наборы ООО «Диас», Россия), выражали в мЕД/мл. Иммуноферментный анализ применялся для определения уровней тестостерона (наборы «Алкор Био», Россия), прогестерона (наборы «DRG ELIAS», США), кортизол, тестостерон представлены в пмоль/л, прогестерон – в нмоль/л.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ StatSoft Statistica 6.1. (США) (правообладатель лицензии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Для оценки нормальности распределения использовали метод Колмогорова-Смирнова. Для качественных показателей использовали абсолютные и относительные показатели (доли, %). Значимость различий в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для количественных переменных данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – ошибка средней. Достоверным считали различие с уровнем достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$). Анализ внутригрупповой взаимосвязи количественных признаков проводился с использованием корреляционного непараметрического метода Спирмана. Был использован многофакторный дискриминантный анализ. Проводился расчет относительного риска (ОР), с использованием критерия χ^2 для четырехпольной таблицы и одной степени свободы.

Результаты. В итоге 81 женщина с репродуктивными нарушениями, в возрасте от 18 до 45 лет, дали согласие

на участие. В процессе анкетирования получена информация о перенесенных заболеваниях, соматической и гинекологической заболеваемости.

У женщин основной группы отмечался высокий показатель дисфункции яичников - 68 % (МКБ-10, E28.9), наличие хронического сальпингоофорита – 28,0 (МКБ-10, N70), скудные и редкие менструации – 12% (МКБ-10, N91). По 10,0% пришлось на обильные, частые и нерегулярные менструации (N92), первичную дисменорею (N94.4), хронические воспалительные заболевания шейки матки (N72).

Сравнение уровня гормонов гипофиза и половых стероидов у пациенток основной группы и соответствующих показателей у женщин группы контроля показало достоверное повышение концентрации пролактина, тестостерона и значимое снижение прогестерона (табл. 1).

Отмечено наличие гипопрогестеронемии, достоверного повышения уровня ПРЛ, кортизола и тестостерона у женщин в основной группе. Концентрации данных показателей не выходили за рамки референсных значений, предлагаемых производителями тест-систем для их определения.

Для пациенток с РН было характерно наличие в анамнезе заболеваний почек, эндокринной системы, аллергических заболеваний, оперативных вмешательств на органах малого таза (табл.2). Не получено достоверных различий в структуре сопутствующей соматической патологии.

Анамнестические данные показали, что женщины с РН в 50,0% случаев болели уреоплазмозом, в 36,0 - трихомониазом, в 32,0 – ВПГ и в 30,0 – хламидиозом. 28% (n=14, p (χ^2) = 0,03) пациенток на момент осмотра имели условно-патогенную микрофлору в цервикальном канале. У 9 женщин она встречалась в виде моноинфекции, а у 5 в виде микст-инфекции с преобладанием двух видов микроорганизмов Чаще всего идентифицировались: ВПЧ низкой степени риска – у 8%, *Ur. Urealiticus*, *G. vaginalis*, *Candida*, *Staph. Epidermidis*, *E. Coli*, *Citrobacter spp.*, ВПЧ высокой степени риска – по 4% каждая. Количество микроорганизмов находилось в пределах 103-104 КОЕ/мл.

У 32% (n=16, p (χ^2) = 0,0001) пациенток из полости матки выявлен инфекционный агент в диапазоне 103–104 КОЕ/мл, с наибольшей частотой высевались *E. coli* – 12,0% случаев, *Candida* – 6,0, *Enterococcus faecalis*, *Staph. Epidermidis*, *Klebsiella* – по 4% каждая.

В группе контроля в виде моноинфекции в единичных случаях были обнаружены: *Ur. urealiticus*, *Candida*, *E. coli*, *M.hominis*, *Streptococcus*, *Citrobacter spp.*, *Enterococcus faecalis*, ВПЧ низкой степени риска.

Результаты, полученные в исследовании Могоно I. и соавт., показывают аналогичные показатели обнаружения патогенов у пациенток, как с хроническим эндометритом (ХЭ), так и при его отсутствии (ХЭ: 24/40 против без ХЭ: 14/25 [22]. В некоторых исследованиях 53% женщин с нарушенной фертильностью не имели лактобактерий [13].

Определены и проанализированы показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, с учетом наличия

и отсутствия инфекционного агента в ткани эндометрия (табл. 3). Отмечено достоверное увеличение концентрации CD3+(Т-лимфоциты), CD3+CD8+/CD45+(Т-супрессоры), снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, NST-test sp., Ig M. Корреляционный анализ показал наличие сильной положительной связи между IgM -IgA (r=+0,77), что однозначно свидетельствует в пользу снижения иммунитета слизистых, в том числе иммунитета эндометрия, а также показано наличие сильной отрицательной связи между CD3+CD4+ / CD45+ и CD16+56+ / CD45+ (r = -0,77), что указывает на связь Т-хелперов и натуральных киллеров.

Таблица 1

Концентрация гормонов гипофиза и половых гормонов у пациенток с репродуктивными нарушениями и в группе контроля, M±σ, Me (25-й и 75-й процентиль)

	Группа с репродуктивными нарушениями n=50	Группа контроля n=31
Пролактин (МЕД/мл)	424,1±213,22* 369 (155 и 914)	297,81±100,14* 274 (150 и 520)
ЛГ (МЕД/мл)	4,67±2,84 4 (0,6 и 18,4)	4,2±1,43 3,8 (1,9 и 7,2)
ФСГ (МЕД/мл)	6,46±1,77 6,3 (3,3 и 10,2)	6,92±1,77 6,9 (3,7 и 10)
Эстрадиол (пМ/л)	354,1±225,57 317,5 (90 и 987)	276,19±157,58 243 (110 и 980)
Прогестерон (Нм/л)	43,05±19,69* 42,7 (3 и 84)	74,19±13,17* 75 (38,4 и 98)
Тестостерон (пМ/л)	1,98±1,07* 1,8 (0,22 и 4,4)	1,41±0,88* 1,2 (0,6 и 3,7)
Кортизол (нмоль/л)	644,2±242,77* 588,5 (148 и 1256)	387,74±97* 388 (214 и 589)

Уровень значимости *p<0,05.

Таблица 2

Перенесенные заболевания у женщин основной и контрольной групп

Преморбидный фон	Группа с РН, абс./% n = 50	Группа контроля, абс./% n = 31	Уровень значимости, p(χ^2)
Заболевания ЛОР-органов	5/10	5/16	
Заболевания ЖКТ	9/18	3/10	
Заболевания почек	6/12	1/3	0,021
Заболевания эндокринной системы	11/22	2/6	0,001
Патология щитовидной железы	2/4	0/0	
Аллергические заболевания	6/12	1/3	0,015
Хирургические вмешательства на органах брюшной полости	6/12	2/6	
Хирургические вмешательства на органах малого таза	4/8	0/0	0,0001
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3/6	2/6	

При сравнении соответствующих показателей внутри группы, с учетом наличия инфекционного агента и его отсутствия, достоверных различий выявлено не было.

Состояние местного иммунитета оценивали по уровням цитокинов, определяемых в ткани эндометрия (табл. 4). В эндометриальной ткани у женщин основной группы выявлено повышение уровня IL-1(β) и INF- γ в 1,4 раза. В 2,5-3 раза отмечено повышение IL-6, 8, 10, а IL-4 увеличился только в группе при отсутствии инфекционного агента. Наличие инфекционного агента в сравниваемых группах сопровождалось снижением концентрации IL-1(β), 6 и увеличением IL-8.

С помощью дискриминантного анализа получены следующие маркеры: снижение прогестерона, кортизола, НСТ сп., повышение CD3+CD8+/CD45+, IL-6, IL-8, которые с высокой степенью вероятности позволили включить пациенток в группу с РН без хронического воспаления эндометрия.

Обсуждение. Многие исследователи указывают на то, что некоторые факторы, участвующие в имплантации, недостаточно изучены, и, возможно, эндометрий играет более значимую роль, чем другие общеизвестные факторы [9,11], так как существует множество взаимозависимых связей эндокринных и иммунных факторов на уровне эндометрия [12,16,17,19]. Зависимые циклические изменения субпопуляций лейкоцитов и их медиаторов, вероятно, играют значительную роль в имплантации [1,5,11,18, 20,21].

Повышение концентрации ИЛ-1 (β) в ткани эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями направлено на ограничение распространения и элиминацию патогенных микроорганизмов, и восстановление поврежденных тканей за счет стимулирующего влияния на метаболизм соединительной ткани и стимулирует специфический иммунный ответ за счет влияния на функциональную активность Т и В-лимфоцитов [10, 20].

Нами отмечено, что гипопрогестеронемия, в свою очередь, способствует усилению локального выделения цитокинов (IL-6, хемокина 8 и гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (GM-CSF)) и простагландинов (PG) [15], под управляющим действием транскрипционного фактора NF- κ B [10].

Снижение секреции TGF-бета (трансформирующий фактор роста бета (англ. Transforming growth factor beta, TGF-beta)) на фоне недостатка

Таблица 3

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациенток с репродуктивными нарушениями при наличии и отсутствии инфекционного агента и у группы контроля

Показатель иммунитета	Пациентка с выделенным инфекционным агентом, n=16	Пациентка при отсутствии инфекционного агента, n=34	Группа контроля n=31
CD3+/CD45+	75,33±6,9	73,71±6,7	71,09±4,6
CD3+	2057,88 ±454,9*	2132±521,7*	1462±348,4*
CD3+CD8+/CD45+	30,33 ±5,02*	29,45±5,07*	22,25±3,4*
CD3+CD4+/CD45+	42,00 ±4,47	48,8±5,7	45,93±5,3
CD3+CD4+CD8+/CD45+	0,55 ±0,72	0,45±0,77	0,74±0,17
CD16+56+/CD45+	10,77±6,18	11,7±5,38	13,6±4,7
CD19+/CD45+	11,44 ±4,3	12,4±3,1	12,13±3,4
Phagocytosis	57,44 ±12,64*	53,8±10,1*	61,45±8,3*
NST-test sp.	5,55 ±4,44*	7,1±5,2*	9,29±7,7*
NST-test ind.	27,88±14,11	32,7±12,6	32,35±11,8
Ig G	12,85 ±3,89	14,3±4,9	14,26±4,2
Ig A	2,12±1,10	2,08 ±1,1	2,3±1,1
Ig M	2,30 ±0,82	1,88±0,9*	2,6±0,8*
Circ. immune complexes	38,33±11,13	41,4±16,6	40,74±14,1
T Help./ Suppres.	1,41±0,21	1,48±0,34	2,12±0,4

Примечание. В табл.3-4 * $p_{1-2}<0,05$, ** $p_{1/a-1/6}<0,05$.

Таблица 4

Концентрация цитокинов в ткани эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями и группы контроля в зависимости от наличия или отсутствия инфекционного агента

Показатель местного иммунитета	Пациентка с выделенным инфекционным агентом n=16	Пациентка при отсутствии инфекционного агента n=34	Группа контроля n=31
IL-1(β), pg/ml	34, 22±37,72**(*)	44,46±44,49**(*)	23,64±3,37*
IL-4, pg/ml	14,38 ±12,98**	41,54 ±81,22**(*)	13,71±1,93*
IL-6, pg/ml	83,85±45,6**(*)	100,56 ±98,13**(*)	39,53±3,81*
IL-8, pg/ml	99,55 ±102,56**(*)	81,31 ±71,82**(*)	23±2,42*
IL-10, pg/ml	70,4±2,51*	76,51 ±51,01*	26,67±4,61*
INF- γ , pg/ml	45,33±70,01*	44,50±50,21*	25,75±4,24*
TNF- α , pg/ml	16,33±14,43	14,42 ±20,24	9,48±0,85

гестагена нарушает процессы пролиферации, клеточной дифференцировки и другие функции в большинстве клеток, участвующих в иммунном ответе, что опосредованно вызывает усиление продукции ПРЛ и интегрин 3, необходимых для децидуализации [14].

Отмеченное нами достоверное повышение IL-10 и нормальную концентрацию IL-4 возможно объяснить супрессивным действием, ингибирую-

щим реакции клеточного иммунитета за счет снижения цитотоксичности NK-клеток [14], наблюдаемой у пациенток с РН.

Заключение. Репродуктивные нарушения сопровождаются изменением реактивности иммунной системы у женщин на различных уровнях иммунного реагирования. Наличие возбудителя в эндометрии сопровождается значительной активностью провоспалительного цитокина IL-8 и

снижением уровня IL-1(β). Маркерами репродуктивных нарушений у женщин при отсутствии хронического воспаления эндометрия являются уменьшение концентраций прогестерона, кортизола, показателя НСТ спонтанного, и повышение CD3+CD8+/CD45+, IL-6, IL-8.

Литература

1. Данусевич И.Н. Цитокино-гормональные взаимодействия при хроническом эндометрите у женщин с репродуктивными нарушениями/ И.Н. Данусевич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015; 14(4). - С. 42-48.
2. Danusevich I.N. Cytokinehormonal interactions in chronic endometritis in women with reproductive disorders // Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2015; 14(4):42-48.
3. Нарушения репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири / Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лябыгина А.В. [и др.] // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. - 2007; 2 (54): 41-43.
4. Disorders of reproductive health and reproductive potential in modern conditions of Eastern Siberia / Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Labygina A.V. [et al.] // Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2007; 2 (54): 41-43.
5. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом / Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А. [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2013; 9 (5): 829-832.
6. Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in women with chronic endometritis. Kolesnikova L.I., Danusevich I.N., Kurashova N.A. [et al.] // Basic research. 2013; 9(5): 829-832.
7. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия/ Колесникова Л.И., Петрова В.А., Корнакова Н.В. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2008; 57 (1): 52-56.
8. Kolesnikova L.I., Petrova V.A., Kornakova N.V. [and all.] Lipid peroxidation and antioxidant protection system in women with endocrine infertility factors. // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2008; 57 (1): 52-56.
9. Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе / Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Андриевская И.А. [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2020; 5 (4): 8-13.
10. Zhukovets I.V., Leshchenko O.Ya., Andrievskaya I.A. and at all. The role of cytokines in the development of early pregnancy losses in women with a history of metabolic disorders // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2020; 5 (4): 8-13.
11. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практических врачей / Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. -М.: Мед. информ. агентство, 2010. -536 с.
12. Sidelnikova V.M., Sukhykh G.T. Miscarriage of pregnancy / Manual for practical doctors. - M.: Med. inform. agency, 2010; 536 p.
13. Birgit Gellersen and Jan J. Brosens. Cyclic Decidualization of the Human Endometrium. Endocrine Reviews, December 2014, 35(6):851–905 doi: 10.1210/er.2014-1045.
14. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, et al. // Am J Reprod Immunol 2016; 75 (1): 13– 22. doi: 10.1111/aji.12438.
15. Chen YQ, Fang RL, Luo YN, Luo CQ. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: A cohort study. BMC Womens Health 2016; 16 (1): 60. doi: 10.1186/s12905-016-0341-3.
16. Evans J, Salamonsen LA. Decidualized human endometrial stromal cells are sensors of hormone withdrawal in the menstrual inflammatory cascade. // Biol Reprod 2014; 90 (1): 14, 1-12. doi:10.1095/biolreprod.113.108175.
17. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al. // Fertil Steril. 2018; 110(1): 103-112. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.
18. Immunohistochemical characterization of endometrial leukocytes in endometritis. Disep B., Innes B. A., Cochrane H. R. et al. Histopathol. 2004; 45 (6): 625-632. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.02052.x.
19. Jones RL, Kelly RW, Critchley HO. Chemokine and cyclooxygenase-2 expression in human endometrium coincides with leukocyte accumulation. Hum Reprod 1997; 12: 1300 – 1306. doi:10.1093/humrep/12.6.1300.
20. Joyce S. Natural T cell cranking up the immune system by prompt cytokine secretion. PNAS, 2000; 97 (13): 6933–6935. doi: 10.1073/pnas.97.13.6933.
21. Kayisli UA, Guzeloglu-Kayisli O, Arici A. Endocrine-immune interactions in human endometrium. Ann N Y Acad Sci 1034: 50 – 63, 2004. doi:10.1196/annals.1335.005.
22. Makieva S, Giacomini E, Ottolina J, Sanchez AM, Papaleo E, Viganò P. Inside the endometrial cell signaling subway: mind the gap(s). Int J Mol Sci 19: 2477, 2018. doi:10.3390/ijms19092477.
23. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. Hum Reprod Update 21: 748 –761, 2015. doi:10.1093/humupd/dmv038.
24. Mifepristone induced progesterone withdrawal reveals novel regulatory pathways in human endometrium. Catalano RD, Critchley HO, Heikinheimo O, and all. Mol. Hum. Reprod. 2007; 13: 641– 654. doi:10.1093/molehr/gam021.
25. Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ. Laird S. M., Mariee N., Wei L. et al. // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 1331-1337. https://doi.org/10.1093/humrep/der104
26. Response of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases messenger ribonucleic acids to ovarian steroids in human endometrial explants mimics their gene- and phase-specific differential control in vivo. Vassilev V, Pretto CM, Cornet PB, et al. // J Clin Endocrinol Metab 90: 5848 –5857, 2005. doi:10.1210/jc.2005-0762.
27. Smith OP, Jabbour HN, Critchley HO. Cyclooxygenase enzyme expression and E series prostaglandin receptor signalling are enhanced in heavy menstruation. // Hum Reprod 22: 1450 –1456, 2007. doi:10.1093/humrep/del503.
28. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I et al. // Am J Obstet Gynecol 2018; 218 (6): 602.e1–602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.

А.А. Григорьева, Е.К. Румянцев, В.М. Николаев,
Л.Д. Олесова, А.Н. Романова

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В РАЗВИТИИ НЕКОТОРЫХ СИМПТОМОВ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.21

УДК159.9.072:61.616-06

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – м.н.с., Арктический медицинский центр ЯНЦ КМП, nastiagroryeva@gmail.com, **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с. АМЦ, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н, директор ЯНЦ КМП.

Исследована связь перекисного окисления липидов с нарушением сна, тревогой и депрессией у жителей г. Якутска, переболевших COVID-19. Установлено, что окислительный стресс при COVID-19 из-за повышения уровня АФК в организме может привести к гипоксии и психоэмоциональным нарушениям, таким как тревога и депрессия.

Ключевые слова: COVID-19, малоновый диальдегид, перекисное окисление липидов, постковидные последствия, гипоксия, сон, тревога, депрессия, окислительный стресс.

The relationship of lipid peroxidation with sleep disturbance, anxiety and depression in Yakutsk residents who recovered from COVID-19 was studied. It has been established that oxida-