

Кононова И.Н.

## ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЦЕРВИКО-ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОМА И МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г.Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** В статье представлена интегральная оценка состояния микробиоценоза влагалища и локального иммунитета у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями на основании исследований, проведенных в России и на европейских территориях. Показано, что развитие цервикальных неоплазий сопровождается генетически детерминированными выраженными дисбиотическими процессами во влагалище с преимущественным участием облигатных анаэробов и иммунными дисфункциями на местном уровне, что диктует необходимость персонализированной коррекции выявленных нарушений для улучшения исходов лечения CIN.

**Ключевые слова:** цервикальные интраэпителиальные неоплазии, микробиоценоз влагалища, местный иммунитет

Термин цервикальная интраэпителиальная неоплазия (Cervical intraepithelial Neoplasia) предложен в 1968 году R.M. Richart, введен в практику в 1975 году и обозначает диспластическое поражение шейки матки, характеризующееся нарушением дифференцировки клеток эпителия в сочетании с их пролиферацией, развитием атипии, утратой полярности, нарушением структурных особенностей эпителиального пласта с сохранением базальной мембраны и возможностью инволюции [1, 2].

Частота возникновения цервикальных неоплазий в структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста составляет от 10,7 до 38,8% [3].

В серии эпидемиологических исследований подтверждена причинная связь между развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и папилломавирусной инфекцией [4, 5, 6, 7]. При этом персистирующая папилломавирусная инфекция является основным фактором прогрессирования неопластической трансформации вследствие интеграции ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в геном клетки и синтеза онкобелков E7и E6 [8, 9].

Поскольку реализация онкопотенциала ВПЧ происходит в результате определенных условий, способствующих выработке механизмов «ускользания» вируса, уменьшению выраженности врожденного иммунного ответа, вирусологической иммунной супрессии, Т-лимфоцитарной анергии, отсутствия иммунологической памяти, интеграции вируса: гетерогенности цитопатологических изменений [10], необходимы ко-факторы, предрасполагающие развитию этих процессов. К их числу относятся облигатно патогенные и условно патогенные микроорганизмы, возможные обитатели нижнего отдела половых путей женщин [11].

При персистирующем течении ПВИ достоверно чаще наблюдается инфицирование урогенитального тракта хламидиями, микоплазмами, ЦМВ и ВПГ 2 типа, при этом чаще всего имеется микст-инфекция [12]. В свою очередь, у российских женщин, имеющих ИППП, в 94,9% случаев выявляется вирус папилломы человека [13], поскольку по результатам исследований, проводимых в ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» установлено, что воспалительные заболевания нижних отделов половых путей сопровождаются изменением транскрипционного профиля иммунных маркеров [14].

К ко-факторам активации ВПЧ относят и герпесвирусные инфекции, поскольку герпесвирусы при длительной персистенции в организме способны активировать систему комплемента, непосредственно поражать эндотелий сосудов и способствовать развитию в нем воспалительной реакции [15] и эндотелиальной дисфункции [16], активировать бактериальную флору, способствовать развитию аутоиммунных нарушений, развитию эндокринопатий [16]. Хронические вирусные инфекции значительно снижают качество жизни женщины, включая психосексуальные расстрой-

ства, высокий уровень депрессии и суицидальные наклонности [17, 18], что также может являться фактором риска прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Ряд отечественных и зарубежных исследователей указывают на взаимосвязь между ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки и активацией хламидийной инфекции с возникновением иммунных нарушений на местном уровне [19, 20, 21].

Связь между ВПЧ, цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и дисбиотическими процессами во влагалище изучается как зарубежными, так и отечественными исследователями [22]. Проведенный мета-анализ историй, включающий 6372 пациентки свидетельствует о четкой коррелятивной связи между персистенцией ВПЧ и бактериальным вагинозом (OR, 1.43; 95% confidence interval, 1.11-1.84) [23]. Повышение pH влагалища на 30% повышает риск инфицирования несколькими типами ВПЧ и развитие LSIL у женщин в возрасте до 35 и старше 65 лет [24, 25].

По данным Klomp JM (2008) наиболее часто встречающимся микроорганизмом среди анаэробов при цервикальных неоплазиях является *Gardnerella vaginalis* [26].

Широкое распространение микоплазм среди здоровых женщин разного возраста позволило ряду исследователей рассматривать их в качестве представителей нормального вагинального микробиоценоза, способных при определенных условиях (массивность колонизации) к реализации патогенных свойств [27, 28]. По данным Кунгурова Н.В. [29] *Ureaplasma urealyticum* встречается в цервикальном канале в 68,8% случаев, поскольку микоплазмы обладают такими свойствами, как убиквитарность, способность преодолевать тканевые барьеры, отсутствие выраженного тропизма, многокомпонентность факторов вирулентности, отличающая их от типичных бактериальных патогенов, что свидетельствует об особом характере взаимодействия микоплазм с организмом хозяина, особенно в условиях персистенции вируса папилломы человека. Широко распространенное носительство микоплазм приводит к развитию таких патологических состояний, как иммуносупрессия, аутоиммунные реакции, возникновение хромосомных аберраций, развитие неопластических процессов [30, 31].

При нарушении биоценоза влагалища возникает мутагенный потенциал воспаления — это образование свободных радикалов, высокореактивных форм кислорода и азота, образуемых макрофагами в очаге хронического воспаления. Свободные радикалы могут реагировать с ДНК эпителиальных и стромальных клеток, вызывать их мутации и эпигенетические нарушения, способствовать возникновению нарушений местного иммунитета, являясь низкомолекулярными медиаторами иммунной системы, нарушать структуру и функциональную активность белков (опухоль-супрессорного белка p53), а также индуцировать перекисное окисление липидов. В результате ПОЛ синтезируются простагландины через активацию фермента циклооксигеназы 2-го типа (СОХ-2), стимулирующие клеточную пролиферацию, что может приводить к неопластической трансформации шейечного эпителия [22].

### Особенности состояния местного иммунитета у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями

Изменения структуры эпителия, обусловленные ВПЧ-инфекцией, создают предпосылки для манифестации цервикальных неоплазий, однако инфицирование вирусом не всегда приводит к развитию патологического процесса [1, 32]. Развитие заболеваний на фоне вирусной инфекции во многом определяется состоянием иммунной реактивности организма, в первую очередь локальной защиты репродуктивного тракта женщины [32].

Слизистые урогенитального тракта содержат элементы биотопа (эпителиальные клетки, лейкоциты), являющиеся элементами конституциональной рецепторной системы организма, в кооперации с другими гуморальными и клеточными факторами мукозального иммунитета, микрофлорой биотопа определяют эффективность колонизационной резистентности слизистых макроорганизма, защищающей экосистему от патогенной микрофлоры [33]. Поскольку шейка матки и влагалище – это единая экологическая система, контролируемая IgG и секреторным IgA, выделяемыми в цервиковагинальную жидкость (ЦВЖ) плазматическими клетками соединительной ткани слизистых оболочек, маркеры иммунных дисфункций более всего выражены в ЦВЖ [34].

Механизмы врожденного иммунитета выступают в качестве первой линии обороны при контакте организма с патогенными факторами. Эффекторами системы врожденного иммунитета являются кератиноциты, АПК, макрофаги, НК-клетки, вырабатывающие цитокины и/или оказывающие цитотоксическое (литическое) действие на инфицированные клетки. Дендритные клетки (компоненты системы врожденного иммунитета) анализируют микроокружение за счет системы Toll-подобных рецепторов и передают информацию о ВПЧ –инфекции в регионарные лимфатические узлы, после чего происходит активация адаптивного (приобретенного) иммунного ответа, ЦТЛ –цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. При этом низкая активность Т-лимфоцитарного иммунного ответа в периферической крови может не отображать локальную активность иммунных реакций. В-лимфоциты, являющиеся клетками иммунологической памяти, обладают способностью к немедленной выработке большого количества специфических антител. Таким образом, антительноопосредованный гуморальный иммунитет обеспечивает элиминацию свободных вирусных частиц из организма, а также защиту от повторного инфицирования теми же типами ВПЧ [21].

В большинстве случаев инфекционные процессы, вызванные ВПЧ, контролируются естественным образом – при помощи механизмов врожденного иммунитета. Возможно, в некоторых случаях система неспецифических механизмов иммунного контроля и способна элиминировать ВПЧ из организма, однако при ином развитии событий геномы ВПЧ в клетках базального эпителия становятся постоянными резервуарами инфекции [35].

При инфицировании ВПЧ невозможно предугадать выраженность реакций системы иммунологического ответа, поскольку ключевые изменения происходят локально и в различные сроки [35]. Характер иммунных реакций может различаться в зависимости от стадии и сроков патологического процесса – недели/месяцы (инфекция), месяцы/годы (ЦИН), годы/десятилетия (рак) [36].

По данным Абрамовских О.С. [32] у пациенток с цервикальными неоплазиями I–II степени имеются нарушения в клеточном звене местного иммунитета: повышены лизосомальной активности нейтрофилов, показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста, что обеспечивает цитотоксическую и цитолитическую функции нейтрофилов. В то же время увеличивается гиперпродукция активных форм кислорода нейтрофилами и их апоптоз. Но при CIN III имеется угнетение всех факторов клеточного иммунитета, что может свидетельствовать о развитии глубокого иммунодефицита [32].

Первым барьером на пути папилломавирусной инфекции являются слизистые оболочки влагалища и цервикального канала, плазматические клетки которого продуцируют секреторный компонент IgA [37]. В секретах слизистых оболочек IgA находится в димерной форме. SIgA имеет два вида Н-цепи (альфа-1 и альфа-2), он сильно защищен от протеолиза секреторным компонентом. Последний синтезируется эпителиальными клетками и соединяется с IgA, который вырабатывается местно лимфоцитами подслизистой оболочки [4; 29]. Именно в шейке матки при иммунизации увеличивается число плазматических клеток, продуцирующих секреторный компонент IgA. Синтез иммуноглобулинов усиливается при воспалительных заболеваниях гениталий [16].

Поскольку шейка матки и влагалище – это единая экологическая система, контролируемая IgG и секреторным IgA, выделяемыми в цервиковагинальную жидкость (ЦВЖ) плазматическими клетками соединительной ткани слизистых оболочек, изучение местного иммунитета более целесообразно именно в ЦВЖ [6, 38].

## Генетическая регуляция экспрессии цитокинов

Центральную роль в регуляции иммунного ответа, направленного против инфекционных и неопластических процессов, играют цитокины [39]. В настоящее время о системе цитокинов сложилось представление как о сложной взаиморегулируемой сети, каждый компонент которой может дублировать, дополнять, усиливать или подавлять действие других цитокинов [11] и обеспечивать защиту тканей организма, общающихся с внешней средой [14].

Интерфероны и интерлейкины являются главными медиаторами межклеточных взаимодействий, регулирующих силу и длительность иммунного ответа, обеспечивающих двухсигнальные механизмы активации иммунокомпетентных клеток, позитивную и негативную регуляцию их эффекторных функций [16]. Появление новых данных о влиянии генетической вариабельности цитокиновых генов, кодирующих цитокины, на уровень их продукции, усилило уверенность в том, что под жестким генетическим контролем находится не только продукция цитокинов, но и патогенез некоторых заболеваний, устойчивость организма хозяина к некоторым патогенам [40].

Развитие хронических воспалительных заболеваний, обусловленных присутствием условно патогенной флоры, связывают с дефектами в системе генов, кодирующих цитокины I типа (IL-10, IL-6, IL-4, IL-1) и II типа (IL12, IFN $\gamma$ ) и в генах, кодирующих их рецепторы.

IL-6 представляет собой мономер с молекулярной массой 19-34kDa и является фактором дифференцировки В-клеток, способствуя созреванию В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки, вырабатывается в ответ на введение ЛПС грам-бактерий, белка tat ВИЧ, в то же время ЦМВ подавляет посттранскрипционную выработку IL-6 [41]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* получены данные, подтверждающие участие IL-6 в развитии опухолей эпителиальных тканей репродуктивных органов [34]. И хотя роль IL-6 в противовирусной защите организма до конца не ясна, он играет центральную роль в неспецифическом противовирусном иммунитете, наряду с ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [42]. Изучение данного цитокина имеет важное значение, поскольку он играет ключевую роль в развитии воспаления и иммунного ответа при повреждении ткани, регулируя процесс созревания антителопродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов. В то же время он ингибирует синтез провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [38].

Ген, кодирующий IL-6, расположен на хромосоме 7p21-p15, имеет 5 экзонов, занимающих 5,0kb в геноме. В отличие от генов IL-10, IL-1, IL-4 locus IL-6 соседствует с некоторыми другими генами, которые не так явно связаны с иммунным ответом и противоинойфекционной защитой [38].

Интерлейкин-10 является ключевым регулятором иммунного ответа, экспрессируется активированными Т-хелперами II типа, клетками моноцитарно-макрофагального звена: моноцитами/макрофагами, тучными клетками и кератиноцитами. Изучение данного цитокина важно, поскольку он обладает мощным противовоспалительным, иммуномодулирующим, иммуносупрессивным эффектом, ингибируя избыточный синтез провоспалительных цитокинов активированными макрофагами и Т-хелперами I типа, вызывая изменение иммунного ответа с Th1 на Th2.[38]. Обладая такими свойствами, IL-10 играет важную роль в патогенезе рака: с одной стороны, при избыточной продукции IL-10 повышается вероятность возникновения опухолей (иммуносупрессорные свойства); с другой стороны, IL-10 ингибирует ангиогенез, угнетая продукцию ангиогенных факторов, таких как IL-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , IL-6, и, следовательно, рост опухоли и метастазирование. IL-10 может ингибировать антимикробный ответ на ранних стадиях воспаления, однако защищает организм от гиперовоспаления и повреждения тканей, вызванных механизмами защиты от инфекции [38].

Ген, кодирующий IL-10, расположен на хромосоме Iq32. Ген имеет 5 экзонов. Рядом расположены гены, кодирующие IL-19, IL-20, IL-24. Варианты в промотере гена IL-10 впервые были описаны Turner et al [43]. Наиболее изучены полиморфизмы G-1082-A, C-819-T, C-592-A. Недавние исследования идентифицировали и другие полиморфизмы в гене IL-10, описаны разные эффекты на риск развития различных инфекционных заболеваний в различ-

ных популяционных группах. Данные о влиянии определенных полиморфизмов на уровень продукции IL-10 в организме противоречивы. H.D.Shin et al (2003) указывает на высокий уровень IL-10 при полиморфизме G-1082-A [42], в других исследованиях полиморфизм C-592-A, часто встречающийся вместе с G-1082-A, коррелирует с низким уровнем IL-10 при системном воспалительном ответе организма [41]. При этом в ряде исследований нет достоверной разницы между уровнем IL-10 и полиморфизмом в гене IL-10 [42].

Таким образом, полученные разными исследователями данные позволяют предполагать, что воздействие различных стимулов может регулировать активность промотера по-разному в зависимости от того, какой сигнальный путь активирован [40].

Основная функция интерлейкина 4 (IL-4) – направлять развитие иммунного ответа по Th2 пути и развитию гуморального иммунного ответа, ингибируя дифференцировку Th1 [38]. Этот лимфокин (молекулярная масса 15-20kDa) продуцируется Т-клетками и является фактором дифференцировки для Т- и В-лимфоцитов. IL-4 обладает местной противоопухолевой активностью, стимулируя популяцию цитотоксических Т-лимфоцитов и инфильтрацию опухоли эозинофилами, подавляя при этом продукцию цитокинов воспаления (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8) и простагландинов из активированных моноцитов, продукцию цитокинов Th1-лимфоцитами (IL-2, IFN- $\gamma$ ).

Ген, кодирующий IL-4, расположен на хромосоме 5q31.1, размеры около 10kb. Вместе с 4-мя расположенными рядом генами (IL-3, IL-5, IL-13, CSF2) ген IL-4 образует кластер цитокиновых генов на 5 хромосоме [9].

Наиболее изучены полиморфизмы C-589-T, G-1098-T, G-33+T гена IL-4 и A-1902-G гена IL-4R. Установлено, что Т аллель полиморфизма C-589-T влияет на активность транскрипции и усиливает продукцию IL-4. Поскольку IL-4 является классическим маркером Th2-опосредованного ответа, большинство исследований было сфокусировано на инфекциях, при которых нарушение баланса Th1/Th2 предположительно влияло на восприимчивость и исход заболевания [38].

Гены кластера IL-1 участвуют в механизмах врожденного иммунитета. IL-1 представляет собой систему из трех молекул: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RN и двух рецепторов IL-1R I и IL-1R II. Преобладающей формой IL-1 является IL-1 $\beta$ .

Интерлейкин 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) – важный провоспалительный многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов, индуцирует экспрессию молекул адгезии на клетках эндотелия, что способствует миграции лейкоцитов. [38]. Изучение данного цитокина имеет значение для оценки клеточного иммунитета, поскольку IL-1 $\beta$  продуцируется макрофагами и фагоцитами, а также лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками [42]. Учитывая особенности интерлейкина 1 бета в запуске реакции воспалительно-регуляторного каскада и развитии местного воспалительного процесса, значение его важно при разработке корректирующих мероприятий.

Гены, кодирующие IL-1, располагаются на хромосоме 2q14, имеют 7 экзонов. Полиморфизм 31T в гене IL-1 $\beta$  связывают с увеличением риска развития инфекционных заболеваний [Interleukin-1 gene - Walley A.J.2004, Awomoyi A.A.2005, Polymorphisms of interleukin-1 $\beta$  - Zhang 2004], развитие язв желудка [Polymorphism of interleukin-1 $\beta$  - Furuta T. 2004] размножением уреоплазменной инфекции при беременности [Interleukin-1 receptor - Barton P.T.2003], также имеются работы по влиянию полиморфизма генов семейства IL-1 на течение вирусных инфекций [42].

В ответ на бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, опухолевый рост секретируется провоспалительный цитокин – TNF $\alpha$ , [33], который инициирует провоспалительные сигнальные каскады, регулирует активность хемокинов. При этом TNF $\alpha$  может проявлять как проканцерогенную (антиапоптотическую) активность, действуя как ауто- и паракринный регулятор опухолевого роста, так и антиканцерогенную (проапоптотическую и некротическую) активность [43].

Проканцерогенные свойства TNF $\alpha$  обусловлены ядерным фак-

тором транскрипции NF-kB. Ядерный фактор NF-kB представляет собой комплекс белков семейства Rel, обладающих транскрипционной активностью. Доказано, что фактор NF-kB модулирует экспрессию около двухсот генов, контролируемых клеточное деление, апоптоз, неангиогенез и инвазию [43]. Активированный под действием провоспалительных цитокинов NF-kB экспрессирует фермент COX-2, участвующий в релизации воспалительного ответа [11, 33] а также способствует переходу от воспаления к раку [43]. Есть мнение, что взаимоусиление функций провоспалительных цитокинов и NF-kB является ключевым связующим звеном между воспалением и опухолевой прогрессией [44].

Провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ) на ранних стадиях цервикальных неоплазий наряду с бактериальными липополисахаридами активируют фермент индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и катализируют образование оксида азота, являющегося важнейшим звеном неспецифического противоопухолевого иммунитета, а на поздних стадиях усиливают кровоснабжение и активируют метаболизм раковых клеток, ослабляя реактивность специфических иммунокомпетентных клеток организма [32].

В настоящее время несомненно центральная роль интерлейкина -8 (IL-8) в привлечении и активации лейкоцитов при воспалении [38]. Главное свойство IL-8 — стимуляция хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов, представляющих первую линию неспецифической защиты организма. Наряду с другими провоспалительными цитокинами IL-8 также регулирует функциональную активность нейтрофилов в очаге воспаления [19]. Показано также, что IL-8 усиливает продукцию провоспалительных цитокинов ( IL-1, IL-6, TNF ) мононуклеарами, обладает митогенной и хемотаксической активностью для кератиноцитов, а также может стимулировать ангиогенез путем активации пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток [38].

Интерферон- $\alpha$  относится к интерферонам I типа, его индукция осуществляется практически немедленно после вирусной инфекции, поскольку является врожденной реакцией организма на внедрение вирусов. Поэтому IFN- $\alpha$  играет ключевую роль в локальной противовирусной защите. Имеет значение тот факт, что при дисбалансе между Th1 и Th2 ответом ингибиторы IFN- $\alpha$  (IL-10) блокируют эффекты интерферонов, что приводит к прогрессивному течению заболевания, способствуя реализации онкогенного потенциала папилломавирусной инфекции [45].

Одну из главных ролей в функционировании иммунной системы, развитии антиинфекционного и противовирусного иммунитета играет IFN-gamma, представляющий собой гетерогенную группу гликопротеинов и являющийся типичным лимфокином, обладающий многочисленными иммуномодуляторными эффектами, включая стимуляцию экспрессии антигенов тканевой совместности классов I и II. Активность IFN- $\gamma$  в 10-300 раз выше, чем активность IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ . IFN- $\gamma$  продуцируется Т-хелперами 1 типа, участвующими в формировании клеточного иммунитета. Индукторами IFN-gamma являются макрофаги, бактериофаги, бактерии, хламидии, риккетсии, микоплазмы, простейшие, анатоксины, стафилококковый энтеротоксин, - практически любое антигенное воздействие сопровождается выделением IFN-gamma [45].

Среди функций IFN-gamma одной из важнейших является активация эффекторных функций макрофагов: их микробицидности, противовирусной активности, противоопухолевой цитотоксичности, экспрессии HLA второго класса, продукции супероксидных и нитроксидных радикалов, продукции ряда цитокинов и хемокинов ( IFN-beta, IL-1, TNF , IL-12, IP-10) [46]. Активированный IFN-gamma макрофаг выполняет функции эффекторной клетки в защитных и повреждающих реакциях клеточного иммунитета ГЗТ. В настоящее время IFN-gamma относят к группе медиаторов, участвующих в развитии любого иммунного ответа [46].

Поскольку избыточное количество провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-8) ведет к активации протромбиназы, что обуславливает нарушения в системе гемостаза и формирование тромбозов [38], изучение фактора роста эндотелия сосудов VEGF имеет первостепенную важность для прогноза развития цервикальной неоплазии, поскольку данный цитокин участвует в регуляции физиологического и патологического ангиогенеза на местном уровне, а также блокирует апоптоз эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, усиливает проницаемость сосудов и вазо-

дилатацию [45].

На фоне инфекционного процесса при определенных условиях запускается аутоиммунная агрессия. Персистирующие инфекции, раздражающие эндотелий на протяжении длительного времени, вызывают повышенный апоптоз эндотелиоцитов и могут способствовать выработке антител [45].

Судить о состоянии местных защитных механизмов на основании исследования лимфоцитов периферической крови неправомерно, поскольку тканевые лимфоциты взаимодействуют с антигеном в условиях, которые по температурному, кислотному и ферментному составу среды отличаются от внутренней среды организма, что может оказывать определенное влияние на их функциональную активность [33].

Полиморфизм генов, кодирующих ряд про- и противовоспалительных цитокинов, может приводить к дисбалансу воспалительного и противоинфекционного иммунного ответа, что может приводить к развитию дисбиотических процессов в половых путях [47]. Так, преобладание в генотипе полиморфных аллелей генов провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) описывается в литературе как «провоспалительный генотип». Противоположным вариантом является «противовоспалительный генотип», для которого характерно преобладание высокопродуктивных аллелей генов противовоспалительных цитокинов (IL-1Ra, IL-4, IL-10) [41].

Генетические полиморфизмы представляют собой точечные изменения последовательности ДНК, присутствующие у людей и широко распространенные в популяции (встречаются не реже 1% в популяции). Чаще всего они связаны с заменой одного азотистого основания на другое либо изменением длины повторяющегося участка последовательности ДНК. Полиморфизмы могут располагаться в зоне промотора гена, который влияет на уровень транскрипции. Другой вариант расположения – в кодирующем участке гена, который определяет конечный состав белка. При наличии полиморфизма в этом фрагменте гена происходит замена одной аминокислоты на другую, что может сказаться на пространственной организации или активности секретируемого белка [45].

Выявление полиморфных генов, контролирующих экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов, объясняет разнообразие индивидуального реагирования врожденного и приобретенного иммунитета. Поэтому бессимптомное или, напротив, чрезмерно бурное течение инфекций репродуктивного тракта, способствующих неопластической трансформации цервикального эпителия, у части женщин может быть объяснено индивидуальными иммуно-генетическими особенностями.

Изучение состояния вагинального биоценоза и механизмов иммунного ответа, взаимосвязанного с определенными сочетаниями нормальных и мутантных генов про- и противовоспалительных цитокинов при реализации папилломавирусной инфекции, знание патофизиологических процессов, происходящих на местном уровне, являются важными аспектами на пути разработки рациональных методов терапии, основанных прежде всего на иммунокоррекции для профилактики рака шейки матки.

В проведенном нами исследовании микробиоценоза влагалища методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) у 502 пациенток с CIN I,II,III установлено, что как ВПЧ-ассоциированные, так и ВПЧ-негативные цервикальные неоплазии сопровождаются развитием выраженного дисбиоза влагалища, ассоциированного преимущественно с облигатными анаэробами, что может указывать на значимость нарушений микробиоценоза влагалища в возникновении диспластических поражений шейки матки на начальном этапе даже без влияния вируса. У большинства женщин с CIN II и CIN III состояние вагинальной микробиоты соответствовало критериям дисбиоза, в том числе выраженный дисбиоз выявили у 58,8% обследованных. Частота выявления дисбиоза влагалища у пациенток с ВПЧ –ассоциированными CIN II и CIN III была статистически значимо выше, чем у женщин с ВПЧ-негативными цервикальными неоплазиями и CIN I ВПЧ-позитивными, что может свидетельствовать в пользу теории о роли вирусно-бактериальных ассоциаций в прогрессировании диспластического процесса в шейке матки при папилломавирусном поражении, при этом чем выше дисбиотический процесс, тем выше степень поражения цервикального эпителия [48]. Среди анаэ-

робных микроорганизмов наибольшее значение имели *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Clostridium* в различных сочетаниях, что диктует необходимость дифференцированного подхода к терапии в зависимости от лидирующего возбудителя [49].

При изучении местного иммунитета цервиковагинального содержимого были определены уровни sIgA, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IL-8, антитела к IFN $\alpha$ , VEGF с помощью тест-систем «Вектор Бест». По результатам исследования выявлены различные варианты иммунного ответа у обследованных пациенток, свидетельствующие о развитии иммунных дисфункций при реализации папилломавирусной инфекции. При этом была выявлена корреляционная связь между показателями дисбиотических нарушений во влагалище, нарушениями локального иммунитета и степенью развития диспластического поражения шейки матки. В группе с высокой степенью цервикального поражения, ассоциированного с ВПЧ, наиболее часто выявлялись сниженные, по сравнению с контрольной группой, показатели неспецифических факторов защиты – sIgA, провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, интерферонов IFN- $\gamma$ , IFN $\alpha$ , IL-8 и достоверно повышенные показатели противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. При этом наблюдался достоверно более высокий показатель IL-8, что согласуется с данными отечественных исследователей [50;51] а также показатель аутоиммунных антител к интерферону альфа и значимо более высокое значение фактора роста эндотелия сосудов [52].

Проведенное типирование генетических полиморфизмов, ассоциированных с системой цитокинов, — IL-1A: -889 C>T, IL-1B:3953 C>T, IL-1R1: Pst11970, IL-1RN: 11100 msp1, IL-2: 166 G>T (Leu38Leu), IL-2:214-330 G>T, IL-4: -589 C>T, IL-4: -1098 T>G, IL-4: -33 C>T, IL-4R: +1902 A>G(Gln576Arg), IL-6: -174 G>C, IL-10: -1082 G>A, IL-10: -592 A>C, IL-10:-819 C>T, IL-18: -137 G>C, IL-18: -607 C>A, IL18: -656 A>C, TNF: -308 G>A, продемонстрировало наличие корреляционных связей между анаэробным дисбиозом влагалища, наличием генетических полиморфизмов, ассоциированных с системой цитокинов, а также степенью дисбиотического процесса в шейке матки [53].

Таким образом, развитие цервикальных интраэпителиальных неоплазий у ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазии сопровождается развитием генетически детерминированных выраженных дисбиотических процессов во влагалище с преимущественным участием облигатных анаэробов и иммунными дисфункциями на местном уровне. Среди анаэробов наибольшее значение имеют *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp. и *Eubacterium* spp. Разнообразие лидирующих возбудителей диктует необходимость комплексного исследования микробиоценоза влагалища и местного иммунитета у пациенток с предрактовой патологией шейки матки, с персонализированной коррекцией выявленных нарушений для улучшения исходов лечения CIN.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей / ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – 376 с.
2. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: 2-е издание / С.И.Роговская. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 190с.
3. Прилепская В.Н. Иммунологические и молекулярно-биологические маркеры, ассоциированные с хроническим цервицитом (обзор литературы) / В.Н.Прилепская, Н.М.Назарова, Е.П.Новикова // Гинекология. – 2013. - Том 15. - №3. – С. 46 – 51.
4. Киселев В.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы / В.И. Киселев, О.И. Киселев // Цитокины и воспаление. - 2003. – Т.2. - № 4. – С. 31-38.
5. Bosch F.X. The epidemiology of human papilloma virus infections and cervical cancer / F.X. Bosch, S. de Sanjose // Dis. Markers, 2007. - Vol. 23. - N.4. - P. 213-227.
6. Clifford G. Human papilloma virus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and cervical cancer / G.Clifford, R.K. Rana, S. Franceschi [et al.] // Cancer Epidemiological Biomarker. - 2005. - Vol.14. - P. 1157-64.
7. Oster A.G. Natural history of CIN: A critical review / A.G. Oster // Int J

8. Shin M.K. Human papillomavirus E7 oncoprotein overrides the tumor suppressor activity of p21Cip1 in cervical carcinogenesis / M.K. Shin. // *Cancer Res.* - 2009. - Vol. 69. - №14. - P. 5656-5663.

9. Tan J. Detection of cervical intraepithelial neoplasia in vivo using confocal endomicroscopy / J. Tan // *BJOG.* - 2009. - Vol. 116. - №12. - P. 1663-1670.

10. Бебнева Т.Н. Некоторые клинические аспекты папилломавирусной инфекции / Т.Н. Бебнева // *Гинекология.* - 2007. - Т. 9. - № 1. - С. 20-24.

11. Roeters A.M. Inflammatory events as detected in cervical smears and squamous intraepithelial lesions / A.M. Roeters, M.E. Boon, M. van Haaften [et al.] // *Diagn Cytopathol.* - 2009. - Vol. 38. - P. 85-93.

12. Roban L.C. Vaginal drug delivery systems for HIV prevention / L.C. Roban, A.B. Sassi // *AAPS J.* - 2009. - Vol. 11. - P. 78 - 87.

13. Долгушина В.Ф. Клинико-иммунологическое обоснование иммунотропной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией / В.Ф. Долгушина, Л.Ф. Телешева, А.Н. Ахматова // *Уральский медицинский журнал.* - 2009. - Т.57. - № 3. - С. 58-62.

14. Сухих Г.Т. Профиль экспрессии мРНК генов цитокинов в вагинальных мазках женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините и бактериальном вагинозе / Г.Т.Сухих, Д.Ю.Трофимов, О.В.Бурменская [и др.] // *Акуш. и гинекол.* - 2011. - Том 7. - №2. - С. 33 - 8.

15. Oku K. Hypocomplementemia in primary antiphospholipid syndrome: a correlation to elevated plasma tumor necrosis factor Alfa levels. *Autoimmunity Reviews* / K. Oku, T. Atsumi, Y. Sakai et al. // *Abstracts of 5-th international congress of Autoimmunity.*-London, 2006. - P. 329 - 334.

16. Телешева Л.Ф. Цитокиновый профиль при неопластических заболеваниях шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / Л.Ф. Телешева, О.С. Абрамовских, И.Ю. Орнер // *Ж.Иммунология.* - 2011. - Т. 32. - № 2. - с. 88-89.

17. Марченко Л.А. Генитальный герпес: новые грани проблемы / Л.А.Марченко, И.П.Лушкова // *Проблемы репродукции.* - 2006. - Т. 11. - № 3. - С. 15-19.

18. Шульженко А.Е. Психосоциальные аспекты генитальной герпесвирусной инфекции / А.Е. Шульженко, И.Н.Зуйкова // *Герпес.* - 2007. - № 1. - С. 13-18.

19. Алешкин В.А. Связь уровней мРНК TLR-2 и TLR-4 с изменениями иммуноглобулинового профиля урогенитального тракта при урогенитальном хламидиозе у женщин / В.А.Алешкин, А.В.Караулов, А.Л.Байракова // *Иммунология.* - 2009. - Т. 30, № 3. - С. 165-170.

20. Байракова А.Л. Уровни экспрессии TLR-2 и TLR-4 как прогностический критерий излеченности при хламидиозе / А.Л. Байракова, Е.А. Воропаева, В.А. Алешкин // *Эпидем. и инфекц. болезни.* - 2010. - № 4. - С. 35-42.

21. Van der Burg. Association of cervical cancer with the presence of CD4-regulatory T cells specific for human papilloma virus antigens / S.H. Van der Burg, S.J. Piersma, A de Jong [et al.] // *Proceedings of National Academy of Sciences.*- USA, 2007. - Vol. 104. - P. 12087-12092.

22. Boyle D.C. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? / D.C. Boyle, S.E. Barton, S. Uthayakumar [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* - 2003. - Vol. 13. - P. 159-163.

23. Peters N. Bacterial vaginosis is not important in the etiology of cervical neoplasia: a survey on women with dyskaryotic smears / N. Peters, A.M. Van Leeuwen, W.J. Pieters [et al.] // *Sex Transm Dis.*, 1995. - Vol. 22. - P. 296-302.

24. Campos A.C. Prevalence of vulvovaginitis and bacterial vaginosis in patients with koilocytosis / A.C. Campos, R. Freitas-Junior, L.F. Ribeiro [et al.] // *Sao Paulo Med J.* - 2008. - Vol. 126. - P. 333-336.

25. Megan A. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection / Megan A Clarke et al. // *BMC Infectious Diseases.* - 2012. - P. 1286-1292.

26. Klomp J.M. Cytologically diagnosed Gardnerella vaginalis infection and cervical (pre)neoplasia as established in population-based cervical screening / J.M. Klomp, M.E. Boon, M. Van Haaften [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* - 2008. - Vol. 199. - P. 480-485.

27. Свердлова Е.С. Заболевания шейки матки: алгоритмы диагностики и технологии лечения / Е.С.Свердлова. - Иркутск: [б.и.], 2010. - 124 с.

28. Uuscula A. Genital Micoplasmas, including Micoplasma genitalium, as sexually transmitted agents / A.Uuscula, P.K.Kohl // *Int. J. STD AIDS.* - 2002. - Vol. 13. - P. 79-85.

29. Кунгуров Н.В. Микоплазменные инфекции урогенитального тракта

/ Н.В.Кунгуров, Н.П.Евстигнеева, Ю.Н.Кузнецова [и др.]. - Курган, Заурале: [б.и.], 2010. - 130с.

30. Зигангирова, Н.А. Персистенция патогенных микоплазм и ее молекулярно-генетические механизмы: автореф.дис. ...д-ра биол.наук / Н.А. Зигангирова. - М., 2001. - 46с

31. Немова, И.С. Роль микоплазм в урогенитальной патологии / И.С. Немова, Н.И. Потатуркина-Нестерова, М.А. Орлина // *Международный журнал практических и фундаментальных исследований.* - 2010. - № 1. - С. 49-52.

32. Абрамовских О.С. Иммунологические аспекты патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией: Автореферат дис... д-ра мед. наук: 14.00.01, 14.03.09: защищена 12.10.2011 / Абрамовских Ольга Сергеевна; Челябинская государственная медицинская академия. - Челябинск, 2011. - 46 с.

33. Караулов А.В. Колонизационная резистентность слизистых цервикального канала как неотъемлемая составляющая местного иммунитета / А.В.Караулов, М.С.Афанасьев, В.А.Алешкин [и др.] // *Иммунология.* - 2011. - Т. 32, № 1. - С. 11-15.

34. Smith J.S. Human papilloma virus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update / J.S. Smith, L. Lindsay, B. Hoots [et al.] // *International Journal of Cancer.* - 2007. - Vol. 121. - P. 621-632.

35. Естественный иммунологический контроль инфекционного процесса, вызванного ВПЧ: Вакцины для профилактики рака шейки матки / под ред. П.Л. Стерна, Г.С.Китченера; пер. с англ. под ред. Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепской. - М: МЕДпресс-информ, 2009. - С. 85-95.

36. Moscicki A.B. HPV infections in adolescents / A.B. Moscicki // *Disease Markwrs.* - 2007. - Vol. 73. - P. 229-34. (36)

37. Бережная Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М. Бережная, В.М.Чехун. - Киев [б.и.], 2005. - 67с.

38. Иммунология / Д. Мейл, Д. Бростофф, Д.Б. Рот [и др.] // пер. с англ. Ковальчук Л.В. - Москва.: Логосфера, 2007. - 555 с.

39. Симбирцев А.С. Цитокины - медиаторы защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление: материалы международной научно-практической школы - конференции.* - СПб, 2002. - Т.1. - № 2. - С. 38-39.

40. Ворошилина Е.С. Совершенствование методических подходов к оценке микробиоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста.- Дисс... докт.мед.наук / Е.С. Ворошилина; Уральская государственная медицинская академия. - Челябинск. - 2012. - 284с.

41. Segal S. Genetic susceptibility to infectious disease / S.Segal, A.V. Hill // *Trends Microbiol.* - 2003. - Vol. 11. - P. 445-48.

42. Price P. Alleles of the gene encoding IL-1alpha may predict control of plasma viraemia in HIV-1 patients on highly active antiretroviral therapy / P. Price, I. James, S. Fernandez [et al.] // *AIDS.* - 2004. - Vol.18(11). - P. 4495-501.

43. Li Y. Selective grown regulatory and pro-apoptotic effects of DIM is mediated by AKT and NF-kappaB pathways in prostate cancer cells / Y Li, S.R. Chinni, F.H. Sarcar // *Front Biosci.* - 2005. - Vol. 10. - P. 236-243.

44. Niu J. Identification of an autoregulatory feedback pathway involving interleukin-1a in induction of constitutive NF-kappaB activation in pancreatic cancer cells / J. Niu, Z. Li, B. Peng [et al.] // *J Biol Chem.* - 2004. - Vol. 279. - P. 16452-16462.

45. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз; пер. с англ. Л.А.Певницкого. - Москва: Мир, 2006. -319с.

46. Rosenzweig S.D. Interferon-gamma receptor I promoter polymorphisms: Population distribution and functional implications / S.D. Rosenzweig, A.A. Schaffer, L. Ding [et al.] // *Clinical Immunology.* - 2004. - Vol. 112. - P. 113-119.

47. Verstraelen H. Gene polymorphisms of Toll-like and related recognition receptors in relation to the vaginal carriage of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae / H. Verstraelen, R.Verhelst, L. Nuytinck [et al.] // *J.Reprod.Immunol.* - 2009. - Vol. 79. - № 2. - P. 163-173.

48. Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Малыгин А.Д. Микробиоценоз влагалища у пациенток с ВПЧ-ассоциированными и ВПЧ-негативными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями / *Архив акушерства и гинекологии им.В.Ф.Снегирева.* - 2015. -Т.2. - №1. - С.22 - 26.

49. Кондриков Н.И. Современная терминология гистофизиологических процессов и некоторых доброкачественных изменений шейки матки / Н.И.Кондриков // *Патология шейки матки и генитальные инфекции: сб. науч.тр. / под ред. Прилепской В.Н. - М: МЕДпресс-информ, 2008. -*

C. 36-41.

50. Чалый Ю.В. IL-8 как сигнальная молекула повреждения клетки / Ю.В. Чалый, Н.Н. Нашкевич, Н.Н. Войтенко // Цитокины и воспаление. - 2010. - Т.1. - № 2. - С. 71.

51. Анциферова М.А. Изучение биологической активности рекомбинантного интерлейкина - 8 человека в системе *in vivo* / М.А. Анциферова, А.А. Казаков // Мед.иммунология. - 2001. - Т. 3. - № 2. - С. 119-120.

52. Кононова И.Н. Иммунологическая концепция прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Российский иммунологический журнал. - 2015. - Т.9(18). - №2(1). - С.64 - 66.

53. Кононова И.Н., Ворошила Е.С. Иммунологические и молекулярно-генетические параллели при ВПЧ-ассоциированных CIN, способы коррекции / Иммунология и аллергология. - Том 15. - № 4. - 2014. - С. 298.

Авторская справка

Кононова Ирина Николаевна

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет

доцент кафедры акушерства и гинекологии, к.м.н.

Российская Федерация, 622000, Екатеринбург, Репина, 3

irkon@e1.ru

*Kononova I.N.*

## INTEGRAL ASSESSMENT OF CERVICO VAGINAL MICROBIOME AND MUCOSAL IMMUNITY IN PATIENT WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA (REVIEW)

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** The article presents an integrated assessment of microbiocenosis vagina and local immunity in patients with cervical intraepithelial neoplasia on the basis of studies carried out in Russia and in the European territories. It is shown that the development of cervical neoplasia is accompanied by a genetically determined severe dysbiotic processes in the vagina with a predominant participation of obligate anaerobes and immune dysfunction at the local level, which calls for a personalized correction of violations to improve outcomes CIN.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, microbiocenosis vaginal local immunity

### REFERENCES

1. Clinical cancers: A Guide for Physicians. Ed. VP Kozachenko. - M.: Medicine, 2005. - 376 p.
2. Rogovskaya SI HPV infection in women, and pathology of the cervix: 2-e print. S.I.Rogovskaya. - Moscow: GEOTAR Media, 2011. - 190С.
3. Prilepskaya VN Immunological and molecular biological markers associated with chronic cervicitis (review). V.N.Prilepskaya, N.M.Nazarova, E.P.Novikova. Gynecology. - 2013 - Vol 15. - №3. - S. 46 - 51.
4. Kiselev VI The etiological role of human papilloma virus in cervical cancer development: genetic and pathogenic mechanisms. VI Kiselev, OI Kiselev. Cytokines and Inflammation. - 2003. - V.2. - № 4. - pp 31-38.
5. Bosch F.X. The epidemiology of human papilloavirus infections and cervical cancer. FX Bosch, S. de Sanjose. Dis. Markers, 2007. - Vol. 23. - N.4. - P. 213-227.
6. Clifford G. Human papilloma virus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and cervical cancer. G.Clifford, RK. Rana, S. Franceschi [et al.]. Cancer Epidemiological Biomarker. - 2005. - Vol.14. - P. 1157-64.
7. Oster A.G. Natural history of CIN: A critical review. A.G. Oster. Int J Gynecol Pathol. - 2007. - Vol. 12 (2). - P. 186-192.
8. Shin M.K. Human papillomavirus E7 oncoprotein overrides the tumor suppressor activity of p21Cip1 in cervical carcinogenesis. MK Shin. Cancer Res. - 2009. - Vol. 69. - №14. - P. 5656-5663.
9. Tan J. Detection of cervical intraepithelial neoplasia *in vivo* using confocal endomicroscopy. J. Tan. BJOG. - 2009. - Vol. 116. - №12. - P. 1663-1670.
10. Bebneva TN Some clinical aspects of HPV infection. TN Bebneva. Gynecology. - 2007. - Т. 9. - № 1. - S. 20-24.
11. Roeters AM Inflammatory events as detected in cervical smears and squamous intraepithelial lesions. AM. Roeters, ME. Boon, M. van Haaften [et

al.]. Diagn Cytopathol. - 2009. - Vol. 38. - P. 85-93.

12. Roban LC. Vaginal drug delivery systems for HIV prevention. LC Roban, AB Sassi. AAPS J. - 2009. - Vol. 11. - P. 78 - 87.

13. VF Dolgushina Clinical and immunological study immunotropic treatment of chronic cervicitis associated with HPV infection. VF Dolgushina, LF Telesheva, AN Akhmatova. Urals medical journal. - 2009 - Т.57. - № 3. - S. 58-62.

14. Dry GT Profile mRNA gene expression of cytokines in the vaginal smears of women of reproductive age in non-specific vaginitis and bacterial vaginosis. G.T.Suhih, D.Yu.Trofimov, O.V.Burmenskaya [et al.]. Akusha. and Gynecology. - 2011. - Volume 7. - №2. - S. 33 - 8.

15. Oku K. Hypocomplementemia in primary antiphospholipid syndrome: a correlation to elevated plasma tumor necrosis factor Alfa levels. Autoimmunity Reviews. K. Oku, T.Atsumi, Y.Sakai et al. Abstracts of 5-th international congress of Autoimmunity.-London, 2006. - P. 329 - 334.

16. Telesheva LF Cytokine profile in neoplastic diseases of the cervix associated with human papillomavirus. LF Telesheva, OS Abramovskikh, IY Orner. Zh.Immunologiya. - 2011. - V. 32. - № 2. c. 88-89.

17. Marchenko, LA Genital herpes: new faces problems. L.A.Marchenko, I.P.Lushkova. Problems of reproduction. - 2006. - V. 11. - № 3. - S. 15-19.

18. AE Shulzhenko Psychosocial aspects of the genital herpes virus infection. AE Shulzhenko, I.N.Zuykova. Herpes. - 2007. - № 1. - S. 13-18.

19. Aleshkin VA Contact mRNA levels of TLR-2 and TLR-4 as amended immunoglobulin Profile urogenital urogenital chlamydiosis women. V.A.Aleshkin, Andrei Karaulov, A.L.Bayrakova. Immunology. - 2009. - V. 30, № 3. - S. 165-170.

20. Bairakov AL The expression levels of TLR-2 and TLR-4 as a prognostic test for chlamydia cure. AL Bairakov, EA Voropaeva, VA. Epidemiological Aleshkin. and infection. disease. - 2010. - № 4. - pp 35-42.

21. Van der Burg. Association of cervical cancer with the presence of CD4-regulatory T cells specific for human papilloma virus antigens. SH. Van der Burg, SJ. Piersma, A de Jong [et al.]. Proceedings of National Academy of Sciences, - USA, 2007. - Vol. 104. - P. 12087-12092.

22. Boyle D.C. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia?. DC. Boyle, SE. Barton, S. Uthayakumar [et al.]. Int J Gynecol Cancer.- 2003. - Vol. 13. - P. 159-163.

23. Peters N. Bacterial vaginosis is not important in the etiology of cervical neoplasia: a survey on women with dyskaryotic smears. N. Peters, AM. Van Leeuwen, WJ. Pieters [et al.]. Sex Transm Dis., 1995. - Vol. 22. - P. 296-302.

24. Campos AS Prevalence of vulvovaginitis and bacterial vaginosis in patients with koilocytosis. AS Campos, R. Freitas-Junior, LF. Ribeiro [et al.]. Sao Paulo Med J. - 2008. - Vol. 126. - P. 333-336.

25. Megan A. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. Megan A Clarke et al. BMC Infectious Diseases. - 2012. - P. 1286-1292.

26. Klomp J.M. Cytologically diagnosed Gardnerella vaginalis infection and cervical (pre) neoplasia as established in population-based cervical screening. JM. Klomp, ME. Boon, M.Van Haaften [et al.]. Am J Obstet Gynecol. - 2008. - Vol. 199. - P. 480-485.

27. Sverdlov ES Cervical disease: diagnostic and treatment technology. E.S.Sverdlova. - Irkutsk: [BI], 2010. - 124 p.

28. Uuscula A. Genital Micoplasmas, including Micoplasma genitalium, as sexually transmitted agents. A.Uuscula, PKKohl. Int. J. STD AIDS. - 2002. - Vol.13. - P.79-85.

29. Kungurov NV Mycoplasma infection of the urogenital tract. N.V.Kungurov, N.P.Evstigneeva, Yu.N.Kuznetsova [et al.]. - Kurgan, Urals: [BI], 2010. - 130с.

30. Zigangirova, NA The persistence of pathogenic mycoplasmas and its molecular genetic mechanisms: Avtores.dis. ... Dr. biol.nauk. NA Zigangirova. - M., 2001. - 46с

31. Nemov, IS The role of mycoplasmas in urogenital pathology. IS Nemov, NI Potaturkin-Nesterov, MA Orlin. International Journal of practical and fundamental research. - 2010. - № 1. С. 49-52.

32. Abramovskikh OS Immunological aspects of the pathology of the cervix associated with human papillomavirus infection: the Abstract Dis ... Dr. med. Sciences: 14.00.01, 14.03.09: 12.10.2011 protected. Abramovskikh Olga, Chelyabinsk State Medical Academy. - Chelyabinsk, 2011. - 46 p.

33. Karaulov AV Colonization resistance cervical mucous as an integral component of the local immunity. Andrei Karaulov, M.S.Afanasev, V.A.Aleshkin [et al.]. Immunology. - 2011. - V. 32, № 1. - S. 11-15.

34. Smith J.S. Human papilloma virus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. JS. Smith, L.

Lindsay, B. Hoots [et al.]. International Journal of Cancer. - 2007. - Vol. 121. - P. 621-632.

35. Natural immunological control of infection caused by HPV: Vaccines for the prevention of cervical cancer. ed. PL Stern G.S.Kitchenera; per. from English. ed. G.T.Suhil, V.N.Prilepsky. - M: MEDpress-Inform, 2009. - P. 85-95.

36. Moscicki AB. HPV infections in adolescents. AB. Moscicki. Disease Markers. - 2007. - Vol. 73. - P. 229-34. (36)

37. NM Berezhnaya Immunology malignant growth. NM Gentle, V.M.Chehun. - Kiev [BI], 2005. - 67s.

38. Immunology . J. Mayle, D. Brostoff, DB Roth [et al.] . Lane. from English. Kovalchuk LV - Moscow .: Logosfera, 2007. - 555 p.

39. Simbirtsev AS Cytokines - mediators of protective reactions of the organism . AS Simbirtsev. Cytokines and Inflammation: Proceedings of the International Scientific and Practical School - Conference. - St. Petersburg, 2002. - Vol.1. - № 2.- pp 38-39.

40. Voroshilina ES Perfection of methodical approaches to the assessment microbiocenosis vagina in women of reproductive vozrasta.-Diss ... .dokt.med. nauk. ES Voroshilina; Ural State Medical Academy. - Chelyabinsk. - 2012. - 284s.

41. Segal S. Genetic susceptibility to infectious disease. S.Segal, AV. Hill. Trends.Microbiol. - 2003. - Vol. 11. - P. 445-48.

42. Price P. Alleles of the gene encoding IL-1alpha may predict control of plasma viraemia in HIV-1 patients on highly ae fiveantiretroviral therapy. P. Price, I. James, S. Fernandez [et al.]. AIDS. - 2004. - Vol.18 (11). - P. 4495-501.

43. Li Y. Selective grown regulatory and pro-apoptotic effects of DIM is mediated by AKT and NF-kappaB pathways in prostate cancer cells. Y Li, SR Chinni, F.H. Sarcar. Front Biosci. - 2005. - Vol. 10. - P. 236-243.

44. Niu J. Identification of an autoregulatory feedback pathway involving interleukin-1a in induction of constitutive NF-kappaB activation in pancreatic cancer cells. J. Niu, Z. Li, B. Peng [et al.]. J Biol Chem. - 2004. - Vol. 279. - P. 16452-16462.

45. Rabson A. Fundamentals of Medical Immunology. Rabson A., A. Dig, P. Delvz; per. from English. L.A.Pevnitskogo. - Moscow: Mir, 2006.-319s.

46. Rosenzweig S.D. Interferon- $\gamma$  receptor I promoter polymorphisms:

Population distribution and functional implications. SD Rosenzweig, A.A. Schaffer, L. Ding [et al.]. Clinical Immunology. - 2004. - Vol. 112. - P. 113-119.

47. Verstraelen H. Gene polymorphisms of Toll-like and related recognition receptors in relation to the vaginal carriage of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae. H. Verstraelen, R.Verhelst, L. Nuytinck [et al.]. J.Reprod. Immunol. - 2009. - Vol. 79. - № 2. - P. 163-173.

48. IN Kononov, Voroshilina ES Zornikov DL, Maligin AD Microbiocenosis vagina in patients with HPV-related and HPV-negative cervical intraepithelial neoplasia. Archive of Obstetrics and Gynecology im.V.F.Snegireva. - 2015. -T.2. - №1. - P.22 - 26.

49. Kondrikov NI Modern terminology gistofiziologicheskikh processes and some benign changes in the cervix . N.I.Kondrikov. Pathology of the cervix and genital infections: Sat. nauch.tr. Ed. Prilepskaya VN - M: MEDpress-Inform, 2008. - P. 36-41.

50. Chaly YV IL-8, as a signaling molecule cell damage. JV Chaly, N. Nashkevich, NN Voytenok . Cytokines and Inflammation. - 2010. - Vol.1. - № 2. - S. 71.

51. Anciferova MA Biological activity of recombinant Interleukin - 8 human system in vivo. MA Anciferova, AA Kazakov. Med.immunologiya. - 2001. - T. 3. - № 2. - S. 119-120.

52. IN Kononov Immunological concept of progression of cervical intraepithelial neoplasia. Russian Immunological Journal. - 2015. - v.9 (18). - №2 (1). - P.64 - 66.

53. IN Kononov, Voroshilina ES Immunological and molecular genetic parallels in HPV-associated CIN, methods of correction. Immunology and Allergology. - Volume 15. - № 4. - 2014. - S. 298.

Author

Kononov Irina N.

Ural State Medical University

Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, MD

Russian Federation, 622000, Yekaterinburg, Repin str., 3

irkon@e1.ru

УДК: 617.3

*Помогаева Е.В.*

## ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИИ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация, Российская Федерация

**Резюме.** В настоящей статье проведен обзор данных по терминологии, используемой для описания ВП ДОКГ (внутриставных переломов дистального отдела костей голени). Такие термины как «pilon» — «plafond» — «intra-articular fracture tibia» — «внутриставные переломы дистального отдела большеберцовой кости» следует считать синонимами. Проведен анализ и систематизация классификаций, используемых при ВП ДОКГ. В настоящее время нет классификации, способной отразить все многообразие повреждений при ВП ДОКГ и дать практическому врачу точные рекомендации для выбора способа и метода лечения данного повреждения.

**Ключевые слова:** pilon, plafond, внутриставные переломы дистального отдела большеберцовой кости, классификация, перелом

### Введение

Систематизация переломов используются в научных исследованиях и в клинической практике, являясь как основой оценки характера и тяжести повреждения, так и базой для адекватного общения специалистов. Любая классификация является не только инструментом систематизированного накопления, хранения, передачи и обработки данных, но и предиктором в определении стратегии лечения. Внутриставные переломы дистального отдела костей голени (ВП ДОКГ) сложная группа повреждений, систематизация которых до сих пор остается неоднозначной, а оценка тяжести повреждения несколько субъективна и различно трактуется

хирургами [1, 2, 3, 4]

Сложность систематизации ВП ДОКГ обусловлена теоретическими и практическими предпосылками. Используемая для описания данного повреждения терминологическая база, в теоретическом плане, претерпела ряд эволюционных изменений вследствие закономерного процесса расширения представлений о механизме ВП ДОКГ и развития более точных методов диагностики (компьютерная томография (КТ)) [5, 6, 7, 8]. В практическом отношении имеются сложности в интерпретации переломов данной группы, обусловленные поливариантностью морфологии костного и мягкотканного повреждения [9, 10, 11].

В систематизации ВП ДОКГ широко применяется классификационный подход, базирующийся на концепции последующего выбора метода лечения в зависимости от типа повреждения [12].

**Целью данного обзора** является анализ терминологии и классификационных систем ВП ДОКГ.

### Терминология, используемая для описания ВП ДОКГ

Одно из первых упоминаний в литературе о ВП ДОКГ голени встречается в XIX веке и принадлежит Gosselin L. A. [13]. Автор описал V-образный перелом дистального отдела большеберцовой кости (ДОББК), линия которого проходила через горизонтальную суставную поверхность ДОББК, разделяя ее на передний и задний фрагменты. Подобный тип перелома получил название перелома Gosselin (Рисунок 1).