



НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА МИНЗДРАВА РФ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

75 лет



акушерство и гинекология

<https://aig-journal.ru>

Основан в 1922 г.

Научно-практический журнал

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.В. АДАМЯН, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
Э.К. АЙЛАМАЗЯН, акад. РАН, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. АПОЛИХИНА, проф., д.м.н. (Москва)
Л.А. АШРАФЯН, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
О.Р. БАЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Н. БАЙБАРИНА, проф., д.м.н. (Москва)
В.С. БАРАНОВ, чл.-корр. РАН, проф., д.б.н. (Санкт-Петербург)
И.И. БАРАНОВ, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Л. БОКЕРИЯ, д.м.н. (Москва)
Е.М. ВИХЛЯЕВА, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
С.М. ВОЕВОДИН, д.м.н. (Москва)
М.Ю. ВЫСОКИХ, к.б.н. (Москва)
А.И. ГУС, проф., д.м.н. (Москва)
Д.Н. ДЕГТЯРЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
Ю.Э. ДОБРОХотова, проф., д.м.н. (Москва)
Н.В. ДОЛГУШИНА, д.м.н. (Москва)
Э.Р. ДУРИНЯН, доц., к.м.н. (Москва)
Н.Е. КАН, д.м.н. (Москва)
Е.Ф. КИРА, проф., д.м.н. (Москва)
Е.А. КОГАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.Н. КОСТИН, проф., д.м.н. (Москва)
В.И. КРАСНОПОЛЬСКИЙ, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
С.А. ЛЕВАНОВ, проф., д.м.н. (Москва)
Л.С. ЛОГУТОВА, проф., д.м.н. (Москва)
О.В. МАКАРОВ, проф., д.м.н. (Москва)
А.Д. МАКАЦАРИЯ, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.Б. МАНУХИН, проф., д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, проф., д.м.н. (Москва)
В.Е. РАДИНСКИЙ, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
Г.М. САВЕЛЬЕВА, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.С. СИДОРОВА, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
А.Н. СТРИЖАКОВ, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
С.А. СЕЛЬКОВ, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. ТРОФИМОВ, проф., д.б.н. (Москва)
В.Л. ТЮТЮННИК, д.м.н. (Москва)
О.С. ФИЛИППОВ, проф., д.м.н. (Москва)
А.З. ХАШУКОВА, проф., д.м.н. (Москва)
Р.Г. ШМАКОВ, д.м.н. (Москва)
М.П. ШУВАЛОВА, к.м.н. (Москва)

4 / 2019

Главный редактор
Г.Т. Сухих

акад. РАН, проф., д.м.н., чл. ЕАСЕ, Москва

Зам. главного редактора
В.Н. СЕРОВ

акад. РАН, проф., д.м.н., Москва

Зам. главного редактора
Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ
д.м.н., чл. ЕАСЕ, МоскваОтветственный секретарь
А.И. ЩЕГОЛЕВ
проф., д.м.н., МоскваНаучный редактор
Э.Р. ДУРИНЯН
доц., к.м.н., МоскваЗав. редакцией
А.Э. СКОРИКОВА

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Телефон: (495) 438-69-46

E-mail: a_skorikova@oparina4.ru

Зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-36074 от 23 апреля 2009 г.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.В. БАШМАКОВА, проф., д.м.н. (Екатеринбург)
А.В. ДЕГТЯРЕВА, проф., д.м.н. (Москва)
С.Н. ЗАНЬКО, проф., д.м.н. (Витебск)
В.В. ЗУБКОВ, д.м.н. (Москва)
Т.С. КАЧАЛИНА, проф., д.м.н. (Н. Новгород)
В.В. КОВАЛЕВ, проф., д.м.н. (Екатеринбург)
Ш.М. КУРБАНОВ, проф., д.м.н. (Душанбе)
В.А. ЛИНДЕ, проф., д.м.н. (Челябинск)
В.Н. ЛОКШИН, проф., д.м.н. (Астана)
А.И. МАЛЫШКИНА, проф., д.м.н. (Иваново)
Б.И. МЕДВЕДЕВ, проф., д.м.н. (Челябинск)
С.М.-О. ОМАРОВ, проф., д.м.н. (Махачкала)
С.В. ПАВЛОВИЧ, к.м.н. (Москва)
О.Г. ПЕКАРЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
Г.А. ПЕНЖОЯН, проф., д.м.н. (Краснодар)
Л.В. ПОСИСЕЕВА, проф., д.м.н. (Иваново)
Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ, д.м.н. (Москва)
М.А. РЕПИНА, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.И. РЮМИНА, проф., д.м.н. (Москва)
И.А. САЛОВ, проф., д.м.н. (Саратов)
Е.В. УВАРОВА, проф., д.м.н. (Москва)
И.Ф. ФАТКУЛЛИН, проф., д.м.н. (Казань)
З.С. ХОДЖАЕВА, проф., д.м.н. (Москва)
Г.Е. ЧЕРНУХА, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Л. ЯРОЦКАЯ, проф., д.м.н. (Москва)
А. ГРАЦИОТТИН, проф. (Милан, Италия)
Х. ВИЛЛАР, проф. (Оксфорд, Великобритания)
С. КЕННЕДИ, проф. (Оксфорд, Великобритания)
Т. МАХМУД, проф. (Керколди, Великобритания)
ДЖ.К. ДИ РЕНЦО, проф. (Перуджа, Италия)
В. СЕНИКАС, проф. (Оттава, Канада)
ДЖ. ШЬЯРРА, проф. (Чикаго, США)

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Импорт-фактор РИНЦ: 5-летний — 0,860, 2-летний — 0,831.

Журнал «Акушерство и гинекология» представлен в следующих международных информационных изданиях:
Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodicals Directory;

включен в продукты EBSCO; входит в Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; представлен в базе данных SCOPUS.

УЧРЕДИТЕЛИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Национальный медицинский
исследовательский центр
акушерства, гинекологии и
перинатологии им. академика
В.И. Кулакова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации
(член Ассоциации научных
редакторов и издателей — АНРИ)
Общероссийская
общественная организация
«Российское общество
акушеров-гинекологов»

Дата выхода 22.04.2019



ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции:

Адрес: 117485 Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2

www.bionika-media.ru

Председатель Совета директоров: И.Г. Красивская

Генеральный директор: Н.Г. Елисеев

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Руководитель департамента по рекламе
в медицинской прессе: Н.И. ДивлекееваДепартамент по рекламе в медицинской прессе:
А.Д. Луковкина, А.А. Пантелеева, О.А. Михно

Арт-директор: М.А. Лындина

Отдел дизайна и верстки:

М.Н. Григорьева, Н.С. Борлакова,

М.И. Полякова, А.И. Смирнов

Корректор — А.Э. Скорикова

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Свободная цена

Индексы по каталогу «Роспечать»

71400 — подписка на полгода

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 16. Отпечатано в ООО «Борус-Принт». Тираж 10 000 экз. Адрес: 300041, г. Тула, ул. Сойфера, д. 6.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Акушерство и гинекология»
допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Бионика Медиа»



NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER FOR OBSTETRICS,
GYNECOLOGY AND PERINATOLOGY NAMED AFTER ACADEMICIAN V.I. KULAKOV
OF MINISTRY OF HEALTHCARE OF RUSSIAN FEDERATION
RUSSIAN SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS



OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSCOW)

<https://aig-journal.ru>

Scientific and Practical Journal

4 /2019

Founded in 1922

EDITORIAL BOARD:

L.V. ADAMYAN, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
E.K. AILAMAZYAN, Acad. RAS, prof., MD (St. Petersburg)
I.A. APOLIKHINA, prof., MD (Moscow)
L.A. ASHRAFYAN, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
O.R. BAEV, prof., MD (Moscow)
E.N. BAYBARINA, prof., MD (Moscow)
V.S. BARANOV, corr. member RAS, prof., Sc.D. (St. Petersburg)
I.I. BARANOV, prof., MD (Moscow)
E.L. BOKERIYA, MD (MOSCOW)
E.M. VIKHLYAEVA, corr. member RAS, prof., MD (Moscow)
S.M. VOEVODIN, MD (Moscow)
M.Yu. VYSOKHIKH, PH.D. (Moscow)
A.I. GUS, prof., MD (Moscow)
D.N. DEGTYAREV, prof., MD (Moscow)
Yu.E. DOBROKHOTOVA, prof., MD (Moscow)
N.V. DOLGUSHINA, MD (Moscow)
E.R. DURINYAN, PhD (Moscow)
N.E. KAN., MD (Moscow)
E.F. KIRA, prof., MD (Moscow)
E.A. KOGAN, prof., MD (Moscow)
I.N. KOSTIN, prof., MD (Moscow)
V.I. KRASNOPOLSKIY, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
S.A. LEVAKOV, prof., MD (Moscow)
L.S. LOGUTOVA, prof., MD (Moscow)
O.V. MAKAROV, prof., MD (Moscow)
A.D. MAKATSARIA, corr. member RAS, prof., MD (Moscow)
I.B. MANUKHIN, prof., MD (Moscow)
V.N. PRILEPSKAYA, prof., MD (Moscow)
V.E. RADZINSKY, corr. member RAS, prof., MD (Moscow)
G.M. SAVELYEVA, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
I.S. SIDOROVA, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
A.N. STRIZHAKOV, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
S.A. SELKOV, prof., MD (St. Petersburg)
O.S. FILIPPOV, prof., MD (Moscow)
N.K. TETRUASHVILI, MD (Moscow)
D.Yu. TROFIMOV, prof., Sc.D. (Moscow)
V.L. TYUTYUNNIK, MD (Moscow)
O.S. FILIPPOV, prof., MD (Moscow)
A.Z. KHASHUKOVA, prof., MD (Moscow)
R.G. SHMAKOV, MD (Moscow)
M.P. SHUVALOVA, PhD (Moscow)

Editor-in-Chief
G.T. SUKHIKH
Acad. RAS, prof., MD, member of EASE, Moscow

Deputy Editor-in-Chief
V.N. SEROV
Acad. RAS, prof., MD, Moscow

Deputy Editor-in-Chief
E.G. KHILKEVICH
MD, member of EASE, Moscow

Executive secretary
A.I. SHCHEGOLEV
prof., MD, Moscow

Science editor
E.R. DURINYAN
assoc. prof., PhD, Moscow

Managing Editor
A.E. SKORIKOVA

EDITORIAL OFFICE:

4, Academician Oparin Street, Moscow, Russia 117997
Telephone: (495) 438-69-46
E-mail: a_skorikova@oparina4.ru

The journal is registered by the Federal Service
for Supervision of Communications, Information
Technology, and Mass Media (Roskomnadzor)
PI No FS77-36074, April 23, 2009

EDITORIAL COUNCIL:

N.V. BASHMAKOVA, prof., MD (Ekaterinburg)
A.V. DEGTYAREVA, prof., MD (Moscow)
S.N. ZANKO, prof., MD (Vitebsk)
V.V. ZUBKOV, MD (Moscow)
T.S. KACHALINA, prof., MD (N. Novgorod)
V.V. KOVALEV, prof., MD (Ekaterinburg)
Sh.M. KURBANOV, prof., MD (Dushanbe)
V.A. LINDE, prof., MD (Moscow)
V.N. LOKSHIN, prof., MD (Astana)
A.I. MALYSHKINA, prof., MD (Ivanovo)
B.I. MEDVEDEV, prof., MD (Chelyabinsk)
S.M.-O. OMAROV, prof., MD (Mahachkala)
S.V. PAVLOVICH, PhD (Moscow)
O.G. PEKAREV, prof., MD (Moscow)
A.G. PENZHONAN, Prof., MD (Krasnodar)
L.V. POSISEEVA, prof., MD (Ivanovo)
T.V. PRIPUTNEVICH, MD (Moscow)
M.A. REPINA, prof., MD (Saint-Petersburg)
I.I. RYUMINA, prof., MD (Moscow)
I.A. SALOV, prof., MD (Saratov)
E.V. UVAROVA, prof., MD (Moscow)
I.F. FATKULLIN, prof., MD (Kazan)
Z.S. KHODZHAIEVA, prof., MD (Moscow)
G.E. CHERNUKHA, prof., MD (Moscow)
E.L. YAROTSKAYA, prof., MD (Moscow)
A. GRAZIOTTIN, prof. (Milan, Italy)
S. KENNEDY, prof. (Oxford, United Kingdom)
T. MAHMOOD, prof. (Oxford, United Kingdom)
J. VILLAR, prof. (Kirkcaldy, United Kingdom)
G.C. DI RENZO, prof. (Perugia, Italy)
V. SENIKAS, prof. (Ottawa, Canada)
J. SCIARRA, prof. (Chicago, USA)

The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 0.860, 2 years – 0.831.

The journal is presented in the following international publications: Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodical Directory; included in EBSCO products; presented in Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; included in SCOPUS database.

FOUNDERS

National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and
Perinatology named after Academician
V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare
of Russian Federation
(member of Association
of Science Editors and Publishers)

Russian Society
of Obstetricians and Gynecologists



PUBLISHER

Bionika Media Ltd.

Address for correspondence:

30/1 bldg. 2 Obrucheva str., Moscow, Russia, 117485

Chairman of the Board of Directors: I.G. Krasivskaya
General manager: N.G. Eliseev

Advertising

Bionika Media Ltd.

Head of the department of advertising
in the medical press: N.I. Divlekeeva

The department of advertising in the medical press:
A.D. Lukovkina, A.A. Panteleeva, O.A. Mikhno

Art Director: M.A. Lyndina

Department of design and page-proofs:

M.N. Grigoryeva, N.S. Borlakova,
M.I. Polyakova, A.I. Smirnov

Proof reader – A.E. Skorikova

Subscription and distribution:

Telephone: (495) 332-02-63
E-mail: subscription@bionika-media.ru
Open price

Indexes in Rospechat catalogue
71400 – half-year subscription

Date of issue 22.04.2019

Format 60×90 1/8. Printed pages 16. Printed at LLC «Borus-Print». Printing 10 000 copies. Address: 6 Soifer str., Tula, Russia 300041.

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form is allowed only with written authorization from The Publisher (Bionika Media Ltd.)

Obst. and Gyn. 2019. № 4

© Bionika Media Ltd.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

А.Р. АБДРАХМАНОВА^{1,2}, А.Х. ГАФУРОВА¹, П.Е. ЧИГВИНЦЕВА¹

¹Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

²Кафедра неврологии нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, г. Казань

E-mail: labdrahmanova@yandex.ru

Синдром Жильбера в популяции встречается у 3–10% населения и является моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. У беременных синдром Жильбера может сопровождаться пожелтением склер, атопическим дерматитом, крапивницей, кожным зудом и внутрипеченочным холестазом, обязательно сопровождается повышением общего билирубина в крови, свыше 20 мкмоль/л. При выявлении синдрома Жильбера у беременных проводится молекулярно-диагностический тест в ДНК-лаборатории, который дифференцирует носительство гена *UGT1A1* (гетерозиготная формы-п6/п7) и выявляет клинически значимые признаки синдрома Жильбера – гомозиготные формы гена *UGT1A1* – п7/п7. Учитывая, что при выявлении у беременной синдрома Жильбера с аутосомно-рецессивным типом наследования риск наследования заболевания для будущего ребенка будет повышен только при гетерозиготном носительстве данного гена у мужа, мы не рекомендуем проводить пренатальную ДНК-диагностику у плода во время беременности и ребенка после рождения. В нашей практике встретились только 2 семьи с передачей гена *UGT1A1* от отца своим детям и беременной и семейным проявлением у них синдрома Жильбера. В медико-генетическом центре ГАУЗ РКБ МЗРТ обследованы 17 перво- и повторнобеременных с клинически выраженным синдромом гипербилирубинемии – повышением общего билирубина от 20 до 49 мкмоль/л. Всем беременным проведен молекулярно-генетический тест – ДНК-диагностика на синдром Жильбера. У 3 беременных выявлено гетерозиготное носительство гена *UGT1A1* (п6/п7), у 14 беременных ген *UGT1A1* выявлен в гомозиготном состоянии (п7/п7). При

изучении анамнеза выявлено, что до беременности синдром Жильбера выявлен только у 4 пациенток. У 3 повторнобеременных данный синдром выявлен при 3 беременности, т. е. в анамнезе при предыдущих беременностях и родах не отмечалось повышения билирубина. У повторнобеременной при 1 беременности в анамнезе отмечались на сроке 33 нед кожный зуд, внутрипеченочный холестаз и потемнение мочи, и синдром Жильбера подтвержден ДНК-диагностикой при 2-й беременности. При клиническом исследовании у всех беременных отмечается пожелтение склер. У 3 беременных синдром Жильбера проявлялся в виде кожного зуда, крапивницы и атопического дерматита. У 2 беременных при пренатальной диагностике по пренатальному скринингу выявлены у плодов хромосомные аномалии – 45, X0 – синдром Тернера и 47, XX, +18 – синдром Эдвардса. У 1 беременной при поздней явке во II триместре на сроке 20 недель выявлена аномалия развития ЦНС плода – акrania. Беременности прерваны. Таким образом, синдром Жильбера при беременности выявляется на основании анамнеза, клинически значимых симптомов, обусловленных гипербилирубинемией и подтверждением лабораторными и молекулярно-генетическими тестами. Беременные с синдромом Жильбера должны не только наблюдаться акушерами-гинекологами и гастроэнтерологами, но и проконсультироваться у медицинского генетика.

Список литературы

1. Колюбаева С.Н., Кулагина К.О., Петрова И.С., Криворучка А.Б., Иванова А.М. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Жильбера методом пиросеквенирования. Лаборатория ЛПУ. 2016; 8: 4–6.
2. Chigvintseva , Gafurova L., Abdrakhmanova L. Gilbert's syndrome and pregnancy. East European Scientific Journal. 2018; 11(39): 6–7.

РОЛЬ ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Т.Г. АВАНЕСОВА, М.А. ЛЕВКОВИЧ, Н.В. ЕРМОЛОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ акушерства и педиатрии, Ростов-на-Дону, Россия, ул. Мечникова, 43

E-mail: tata_avanesova@mail.ru

Введение. Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) — одна из ведущих проблем современной гинекологии, занимает третье место в структуре болезней органов репродуктивной системы у женщин после воспалительных заболеваний придатков матки и миомы матки [1, 2]. Как показывают современные исследования, данную патологию обнаруживают у 30% женщин фертильного возраста [1]. Значительное внимание в настоящее время уделяется роли иммунной системы в развитии эндометриоза.

Цель: определить уровень про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости пациенток с НГЭ.

Материалы и методы исследования. На базе гинекологического отделения ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, НИИ акушерства и педиатрии обследовано 60 женщин с НГЭ, которые были распределены на 2 группы: 1-я группа — пациентки с I–II стадиями НГЭ ($n=30$), 2-я группа — пациентки с III–IV стадиями НГЭ ($n=30$). Контрольную группу составили 24 женщины без эндометриоза.

Определение содержания IL-6, IL-8 и IL-10 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости проводили методом ИФА с использованием наборов фирмы Bender Med Systems (Austria).

Результаты. Известно, что цитокины являются основными медиаторами и коммуникаторами иммунной системы. В нашей работе установлено, что только во 2-й группе по сравнению с контрольной выявлено достоверное повышение IL-6 в сыворотке крови — 8,15 (3,43;8,75) пг/мл против 4,63 (1,45;56,65) пг/мл ($p<0,05$). Аналогичные данные были получены и по содержанию IL-6 в перитонеальной жидкости, показатели 2-й

группы превышали контрольные в 1,8 раза ($p<0,05$).

У женщин в 1-й группе по сравнению с женщинами контрольной и 2-й групп отмечается достоверное повышение содержания IL-8 в перитонеальной жидкости — 15,7 (4,15;22,45) пг/мл против 6,85 (2,1;259,4) пг/мл и 7,3 (3,2;106,1) пг/мл соответственно ($p<0,05$), показатели в 1-й группе превышали показатели во 2-й группе в 2 раза ($p<0,05$). В сыворотке крови достоверных различий между группами выявлено не было.

У женщин в обеих исследуемых группах по сравнению с контрольной группой отмечается достоверное повышение IL-10 в перитонеальной жидкости — 8,86 (6,9;13,6) пг/мл и 13,08 (5,9;23,60) пг/мл против 6,92 (3,86;11,7) пг/мл соответственно ($p<0,05$), при этом наибольший его уровень зарегистрирован во 2-й группе, что превышало показатели в контрольной группе в 1,9 раза.

Заключение. Таким образом, наши данные показывают, что изменение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости пациенток с НГЭ предполагает их значительную роль в формировании эндометриозных поражений, способствуя пролиферации и адгезии клеток эндометрия, локальной неоваскуляризации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического эндометрия. Проблемы репродукции. 2015; 21(5): 8–16. <https://doi.org/10.17116/repro20152158-16>.
2. Левкович М.А., Ермолова Н.В., Аванесова Т.Г., Маркарян И.В. Современные взгляды на патогенез генитального эндометриоза: роль гормональных, иммунологических, генетических факторов. Таврический медико-биологический вестник. 2017; 20(2): 185–189.

ЭКСПРЕССИЯ ТОЛЕРОГЕННОЙ МОЛЕКУЛЫ CD200 НА АЛЛОГЕННЫХ ЛИМФОЦИТАХ КАК ПРЕДИКТОР НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ПРЕДГЕСТАЦИОННОЙ ИММУНОЦИТОТЕРАПИИ

А.С. АРЕФЬЕВА, М.А. НИКОЛАЕВА, Е.О. СТЕПАНОВА,
Е.Л. ГОЛУБЕВА, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, Л.В. КРЕЧЕТОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия, 117997, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: a_arefeva@oparina4.ru

Введение. Предполагается, что основной причиной возникновения идиопатического привычного выкидыша (ПВ) является нарушение формирования иммунологической толерантности матери к антигенам плода [1, 2]. Предгестационная иммуноцитотерапия считается высокоэффективным подходом к коррекции иммунологического фона у женщин с ПВ в анамнезе [3, 4]. Предгестационные аллоиммунизации способствуют формированию противовоспалительного Th2-окружения, обеспечивающего успешное развитие плода [5, 6]. Одним из факторов, способствующих формированию иммунологической толерантности в результате иммуноцитотерапии, считается молекула CD200, активно экспрессирующаяся на поверхности лимфоцитов [7]. Однако известно, что эффективная имплантация эмбриона протекает на фоне провоспалительных Th1-реакций [8]. Поэтому мы предположили, что избыточная экспрессия CD200 на вводимых при предгестационной иммуноцитотерапии аллогенных лимфоцитах может препятствовать протеканию локального воспалительного процесса и наступлению беременности. Целью настоящей работы стало выявление зависимости между экспрессией CD200 на аллогенных лимфоцитах и наступлением беременности после предгестационной иммуноцитотерапии у женщин с ПВ в анамнезе.

Материалы и методы. На основании критериев включения и исключения для участия в исследовании были отобраны 37 супружеских пар с идиопатическим ПВ в анамнезе. Предгестационные аллоиммунизации проводили в середине фолликулярной фазы двух последовательных менструальных циклов (5–9-й дни цикла). Суспензию клеток лейкоцитарной фракции периферической крови мужчины в концентрации 50×10^6 кл/мл вводили внутривенно в ладонную поверхность предплечья женщины (10–12 инъекций по 0,2 мл суспензии). По завершении второй аллоиммунизации женщинам была рекомендована половая жизнь без контрацепции. Фенотипирование аллогенных (мужских) и аутологичных (женских) лимфоцитов проводили с использованием проточной цитофлуориметрии. Мультиплексное определение концентрации цитокинов в супернатантах стимулированных культур цельной периферической крови женщин проводили с помощью проточной цитофлуориметрии и технологии FlowCytomix™.

Результаты. Из 37 женщин, подвергнутых процедуре предгестационной иммуноцитотерапии, беременность наступила у 27 пациенток (73%). В 23 случаях (85,2%) доношенная беременность завершилась рождением живого ребенка. Мы установили, что наступление беременности не зависит от количества вводимых лимфоцитов, экспрессирующих молекулу CD200, однако наблюдается строгая корреляция между наступлением беременности и уровнем экспрессии CD200 на поверхности лимфоцитов. Проведенный ROC-анализ ($AUC=0,755$, чувствительность 62,5%, специфичность 84,6%, $p=0,02$) показал, что при превышении порогового уровня экспрессии CD200 на аллогенных лимфоцитах ($>64,6$ г.у.) вероятность ненаступления беременности увеличивается в 4,6 раза. Так, в группе пациентов с низким уровнем экспрессии CD200 не забеременели только 12% женщин, тогда как в группе с высоким уровнем CD200 не удалось забеременеть 55,6% женщин. Кроме того, мы обнаружили позитивную корреляцию между уровнем экспрессии CD200 на поверхности вводимых лимфоцитов и содержанием регуляторных Т-клеток в периферической крови женщин, определяемыми после завершения иммуноцитотерапии. Также наблюдалась негативная корреляция между уровнем экспрессии CD200 и содержанием НК-клеток в периферической крови женщин после терапии, а также содержанием митоген-индуцированных провоспалительных цитокинов в культуре цельной периферической крови женщин: IFN- γ , TNF- α и их соотношениями с IL-4 (IFN- γ /IL-4 и TNF- α /IL-4).

Заключение. Превышение порогового уровня экспрессии молекулы CD200 на поверхности вводимых аллогенных лимфоцитов приводит к снижению вероятности наступления беременности в течение как минимум 12 менструальных циклов. Повышенный уровень экспрессии CD200 вызывает супрессию провоспалительного Th1-фона, необходимого для успешной имплантации эмбриона и наступления беременности. Определение уровня экспрессии молекулы CD200 на аллогенных лимфоцитах является прогностическим критерием наступления беременности после проведения предгестационных аллоиммунизаций у женщин с идиопатическим ПВ в анамнезе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kwak-Kim J., Bao S, Lee SK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 72(2): 129–40.
2. Liu Z, Xu H, Kang X, Wang T, He L, Zhao A. Allogenic lymphocyte immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 76: 443–53.
3. Cavalcante MB, Sarno M, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Barini R. Lymphocyte immunotherapy in the treatment of recurrent miscarriage: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295(2): 511–18.
4. Hajipour H, Nejabati HR, Latifi Z, Hamdi K, Bahrami-Asl Z, Fattahi A, Nouri M. Lymphocytes immunotherapy for preserving pregnancy: Mechanisms and Challenges. *Am J Reprod Immunol.* 2018:e12853. doi: 10.1111/aji.12853.
5. Kheshtchin N, Gharagozloo M, Andalib A, Ghahiri A, Maracy MR, Rezaei A. The expression of Th1- and Th2-related chemokine receptors in women with recurrent miscarriage: the impact of lymphocyte immunotherapy. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 64(2): 104–12.
6. Liu M, Zhen X, Song H, Chen J, Sun X, Li X, Zhou J, Yan G, Ding L, Sun H. Low-dose lymphocyte immunotherapy rebalances the peripheral blood Th1/Th2/Treg paradigm in patients with unexplained recurrent miscarriage. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017; 15(1): 95.
7. Clark DA. Cell-surface CD200 may predict efficacy of paternal mononuclear leukocyte immunotherapy in treatment of human recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2009; 61(1): 75–84.
8. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(8): 469–82.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ТЕСТА САМОЗАБОРА МАТЕРИАЛА В ХОДЕ СКРИНИНГА ИНФИЦИРОВАННОСТИ ВИРУСОМ ПАПИЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ЖЕНЩИН ЛИПЕЦКОЙ ОБЛАСТИ

А.К. БАШИРОВА¹, И.А. АПОЛИХИНА²

¹ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

E-mail: leyla9296@hotmail.com

В настоящее время многие специалисты считают, что важнейшим препятствием к реализации программ скрининга, направленных на профилактику рака шейки матки (РШМ), является нежелание женщин посещать гинеколога вследствие неприятных ощущений, возникающих при отборе материала для цитологического исследования. В последние годы в клиническую практику внедрены различные методы самозабора цервика-вагинального отделяемого для выполнения теста на выявление вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ-ВКР). Актуальным является поиск направлений проведения скрининга с применением устройств, которые экономически доступны, приемлемы и удобны в использовании, технически надежны и совместимы с используемыми методами извлечения и обнаружения ДНК.

Целью нашего исследования явилось совершенствование программы скрининга и профилактики РШМ и ранней диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний на основании использования метода самозабора материала для ВПЧ-тестирования.

Обследованы 455 женщин в возрасте от 21 до 65 лет. Все обследуемые были проинформированы о целях и особенностях проведения исследования, ознакомлены с инструкцией по применению устройства для самозабора материала (Qvintip-тест). Образцы исследовались в Центре бактериологических исследований ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер» г. Липецка методом ПЦР-РВ в соскобе эпителиальных клеток. Самостоятельный и врачебный отбор вагиналь-

ного отделяемого для ВПЧ-теста были оценены по данным опроса женщин об удобстве, болезненности, конфиденциальности и ощущениях по системе оценок: «да/нет».

Результаты. Установлено, что частота выявления ВПЧ-ВКР в когорте обследованных жительниц Липецкой области составила 7,7–8,4%. Сравнение диагностических характеристик применения разных методов исследования на обнаружение ВПЧ-ВКР не выявило различий уровней чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности в зависимости от использования материала, полученного с использованием метода самозабора материала и взятия материала врачом.

Опрос женщин показал, что более двух третей обследуемых (68,8%) отдают предпочтение методу самозабора материала, 58,9% сообщили о комфорте использования метода самозабора, 80,2% — о меньшем смущении при взятии материала, 54,9% — о менее выраженных болезненных ощущениях и о большей уверенности в правильном взятии материала. Положительное отношение к этому методу 89,5% обследованных женщин обосновали простотой и удобством метода, 87,9% сообщили, что готовы порекомендовать пройти этот вид обследования своим знакомым.

Таким образом, для устройства Qvintip для самозабора материала с целью тестирования на ВПЧ-ВКР характерны высокая диагностическая эффективность, простота и удобство в использовании. Метод может быть рекомендован для выявления ВПЧ-ВКР для увеличения охвата населения программами скрининга на РШМ.

ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДА ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ЖЕНЩИН В ПРОГРАММЕ ЭКО

О.С. БЕЗНОЩЕНКО, М.И. МАРКЕЛОВ, Е.Е. КРАЕВАЯ, Е.А. КАЛИНИНА, Л.В. КРЕЧЕТОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия, 117997, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: ospa-a@yandex.ru

Введение. Гемостаз играет важную роль в процессе имплантации бластоцисты, а его изменение ведет к неэффективности ЭКО [1]. Тромбоциты тесно связаны с плазменным гемостазом, их активация приводит к запуску каскада свертывания с образованием фибринового сгустка [2]. Оценка гиперактивации тромбоцитов затруднительна, так как широко применяемый оптический метод агрегации тромбоцитов ориентирован на диагностику тромбоцитопатий и контроль применения антиагрегантов [3]. Современный тест функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) с помощью метода проточной цитофлуориметрии (ПЦ) дает полную информацию о функциональном состоянии тромбоцитов, а также их способности к активации в присутствии агонистов [4].

Цель: оценить клеточный гемостаз у женщин в программе ЭКО методом ПЦ и сравнить результаты с оптическим методом агрегации тромбоцитов.

Методы. В исследование были включены 14 женщин репродуктивного возраста с бесплодием трубно-перитонеального или мужского генеза, у которых было две и более неудачных попытки ЭКО в анамнезе. Оценку ФАТ производили перед вступлением в программу ЭКО (2–4-й день менструального цикла) и в день переноса эмбриона. Забор крови осуществляли вакуумной системой SARSTEDT («Сарштедт», Германия) с цитратом натрия 3,2% из локтевой вены, исследование проводили в течение 1 ч с момента взятия крови. Поверхностные рецепторы и внутриклеточные гранулы определяли с помощью моноклональных антител к CD61 (PE), CD42b (PE), PAC1 (FITC), CD62P (Alexa 647) и аннексину V (Alexa 647). Общее количество антигена оценивали по интенсивности флуоресценции нативных и активированных тромбоцитов смесью АДФ, активаторов тромбоинового рецептора SFLLRN (PAR1) и AYPGKF (PAR4). Пробы анализировали на цитометре Gallios (Beckman Coulter, США). Количество «прокоагулянтных» тромбоцитов оценивали от общего числа клеток, несущих на своей

поверхности фосфатидилсерин (аннексин V, ФС). Одновременно с методом ПЦ применяли оптический метод агрегации тромбоцитов с АДФ 1×10^{-5} («Технология-Стандарт») на агрегометре (CHRONO-LOG Corporation, США). Статистическую обработку результатов проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Результаты. В исследуемой группе женщин количество интегрин $\beta 3$ (CD61) и GP-1b (CD42b) на поверхности тромбоцитов в покое и после активации было выше референсных значений, полученных на популяции здоровых женщин в точках 1 и 2 ($p < 0,05$). Уровень P α 1b (PAC1) на нативных клетках в первой точке был ниже референсных значений ($p < 0,0001$), однако превысил их во второй ($p < 0,05$). В программе ЭКО у женщин наблюдается увеличение PAC1 относительно базового уровня ($p < 0,007$). Прокоагулянтная активность (ФС) покоящихся и активированных тромбоцитов имела тенденцию к увеличению ($p < 0,05$). Количество и секреция тромбоцитарных гранул в исследуемой группе оставались в пределах нормы. Методом оптической агрегации изменений функциональной активности тромбоцитов у женщин в программе ЭКО обнаружено не было ($p > 0,05$).

Выводы. Выявлены преактивация и нарастание гиперактивации тромбоцитов у женщин в программе ЭКО. Метод ПЦ обладает большей чувствительностью по сравнению с оптическим методом агрегации и поэтому является вариантом предпочтительного выбора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gerotziakas GT, Dreden PV. Impact of blood hypercoagulability on in vitro fertilization outcomes: a prospective longitudinal observational study. *Thromb J*. 2017; 15 (9).
2. Sun P, McMillan-Ward E, Mian R, Israels SJ. Comparison of light transmission aggregometry and multiple electrode aggregometry for the evaluation of patients with mucocutaneous bleeding. *Int J Lab Hematol*. 2019; 41(1): 133–140.
3. Schisterman EF, Gaskins AJ, Whitcomb BW. Effects of low-dose aspirin in in-vitro fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009; 21(3): 275–278.
4. Кольцова Е.М., Балашова Е.Н., Пантелеев М.А., Баландина А.Н. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2018; 17: 98–111.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

О.С. БЕЗНОЩЕНКО, М.И. МАРКЕЛОВ, М.Д. КВЕКВЕСКИРИ, А.Р. КИРТБАЯ,
Е.Н. БАЛАШОВА, О.В. ИОНОВ, Д.Н. ДЕГТЯРЕВ, Л.В. КРЕЧЕТОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия, 117997, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: ospa-a@yandex.ru

Введение. Тромбоциты играют ключевую роль в клеточном гемостазе и тесно связаны с плазменным гемостазом. Исследование функции тромбоцитов у новорожденных детей, особенно недоношенных, осложняется большим объемом образца крови, отсутствием стандартизации и референтных интервалов для выполнения большинства функциональных тестов, а также неполным пониманием функционального фенотипа неонатальных тромбоцитов [1]. «Золотым стандартом» исследования функции тромбоцитов до сих пор является турбидиметрический метод агрегации тромбоцитов с различными агонистами, требующий 400 мкл богатой тромбоцитами плазмы [2].

Современный тест функциональной активности тромбоцитов (ФАТ), осуществляемый методом проточной цитофлуориметрии (ПЦ), дает полную информацию о функциональном состоянии тромбоцитов и их способности к активации в присутствии агонистов [3]. Использование 20 мкл цельной крови без предварительной обработки дает возможность широкого применения ФАТ для новорожденных [4].

Цель: адаптировать метод ПЦ для оценки тромбоцитарного гемостаза и определить референтные значения ФАТ у здоровых новорожденных.

Методы. Исследовали периферическую кровь с цитратом натрия 3,2%, полученную у 10 здоровых новорожденных 1–3 сут жизни. Поверхностные рецепторы и внутриклеточные гранулы определяли с помощью моноклональных антител к CD61 (PE), CD42b (PE), PAC1 (FITC), CD62P (Alexa647) и аннексину V (Alexa 647). Общее количество антигена оценивали по интенсивности флуоресценции нативных и активированных смесью АДФ, активаторов тромбинового рецептора SFLLRN (активатор PAR1) и AYPGKF (активатор PAR4) тромбоцитов. Пробы анализировали на цитометре

Gallios (Beckman Coulter, США). При расчете нормативных значений использовали формулы для нижней границы: $M-2SD/M \times 100\%$ (1) и $Ma-2SD/Ma \times 100\%$ (2), а для верхней границы: $M+2SD/M \times 100\%$ (1) и $Ma+2SD/Ma \times 100\%$ (2) в случае нативных (1) и активированных (2) тромбоцитов соответственно. Оценка «прокоагулянтных» тромбоцитов осуществлялась от общего числа тромбоцитов, несущих на своей поверхности фосфатидилсерин (аннексин V, ФС). Для анализа плотных гранул тромбоциты предварительно нагружали мепакрином (Me): индекс активации: Me/Me акт; объем секреции Me-Me акт.

Результаты. В состоянии покоя общее количество интегрин α IIb β 3 (CD61) на поверхности тромбоцитов составляет 28–171%, гликопротеина GP-1b (CD42b) – 30–170%, активированного гликопротеина α IIb β 3 (PAC1) – <5%, Р-селектина (CD62p) – 1,3–20%, количество тромбоцитов с ФС – 0%; после воздействия смеси активаторов экспрессия CD61 составила 50–463%, CD42b – 3–117%, PAC1 – 15–185%, CD62p – 70–129%, количество тромбоцитов с ФС – 0,93–3,57%. Индекс активации плотных гранул 1,4–2,9. Объем секреции плотных гранул 36–164.

Выводы. Методом ПЦ получены референтные интервалы функциональной активности тромбоцитов у здоровых новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hvas AM, Favaloro EJ. Platelet function testing in pediatric patients. *Expert Rev Hematol.* 2017; 10(4): 281–288.
2. Sun P, McMillan-Ward E, Mian R, Israels SJ. Comparison of light transmission aggregometry and multiple electrode aggregometry for the evaluation of patients with mucocutaneous bleeding. *Int J Lab Hematol.* 2019; 41(1): 133–140.
3. Кольцова Е.М., Балашова Е.Н., Пантелеев М.А., Баландина А.Н. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии.* 2018; 17 (4): 98–111.
4. Baker-Groberg SM, Lattimore S, Rechi M, McCarty OJ, Haley KM. Assessment of neonatal platelet adhesion, activation, and aggregation. *J Thromb Haemost.* 2016; 14 (4): 815–27.

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ОНКОГЕННЫХ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Т.С. БЕЛОХВОСТИКОВА¹, М.Ю. ХАСИНА², С.В. ТЯРЕНКОВА³, Е.В. ЛОСЕВА³, Н.М. ПУГАЧЕВА³

¹ИГМАПО – филиал ФГОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО), Иркутск, м/р Юбилейный, 100

²ФГАОУ ВПО ДВФУ, департамент медицинской биохимии и биофизики Школы биомедицины, 125993, Москва, ул. Тверская, 11. Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

³ООО «Юнилаб», Приморский край, Владивосток, ул. Бородинская, 46/50

E-mail: belohvostikova2011@yandex.ru

Ежегодно в мире вирусом папилломы человека (ВПЧ) инфицируются миллионы людей. Половина впервые инфицированных пациентов — это люди 25–50 лет. Инфицирование ВПЧ связано с рисками развития рака шейки матки (РШМ), кондиломатоза аногенитальной области и других потенциально опасных онкогенных неопластических процессов. В России РШМ занимает второе место по частоте встречаемости раковых заболеваний у женщин. В России от РШМ ежегодно умирают более 6000 женщин. Пациентки, инфицированные высокоонкогенными ВПЧ, входят в группу риска по возникновению осложнений течения беременности, родов, пороков развития плода и плаценты, осложнений после малых гинекологических операций. Риск развития неоплазий напрямую зависит от онкогенных свойств вируса [1]. Скрининг является важным элементом профилактики РШМ, позволяя выявить ранние предраковые изменения эпителия шейки матки и цервикального канала. Наряду с традиционными скрининговыми тестами, такими как PAP-тест и проба с уксусной кислотой, молекулярное ВПЧ-тестирование рекомендуется ВОЗ как тест первого уровня [2].

Возможности рутинной молекулярной диагностики папилломавирусной инфекции позволяют не только выявлять, но и сравнивать профиль генотипов ВПЧ. В связи с изложенным, сравнительный анализ результатов генотипирования ВПЧ в разных регионах является актуальной задачей, что может существенно влиять на тактику лечения пациентов как гинекологами, так и урологами. Целью нашего исследования явился анализ распространенности и коинфицированности несколькими генотипами ВПЧ жителей Иркутской области, Хабаровского и Приморского краев.

Нами проанализированы результаты 1437 случаев генотипирования ВПЧ в соскобах эпителиальных клеток уретры и цервикального канала в ПЦР-лабораториях «Юнилаб» Владивостока, Хабаровска, Иркутска. Обследовано 1207 женщин и 230 мужчин. Для исследования выбрали тест-системы «Квант 21» НПО «ДНК технология». Выделение ДНК проводили набором ПРОБА-ГС-ПЛУС в строгом соответствии с инструкцией про-

изводителя. Детекцию выполняли по технологии real time на амплификаторах «ДТпрайм» российского производителя «ДНК технология». Результаты валидировались и оформлялись с использованием стандартного программного обеспечения и ЛИС «Ариадна».

Выбор тест-системы связан с максимально возможным охватом генотипов ВПЧ, имеющих на сегодняшний день значение в реализации как онкогенных, так и неонкогенных заболеваний, а также возможностью дифференцировано оценивать вирусную нагрузку каждого генотипа. Исследовали 21 тип ВПЧ: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, определение количества каждого типа ВПЧ проводили методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

ВПЧ выделен у 42,3% обследованных пациентов, в дальнейшее исследование включены пациенты-носители одного и более генотипов. По количеству обнаруженных генотипов пациентов разделили на три группы: в 1-ю группу отнесли 39,8%, носителей одного фенотипа ВПЧ, во вторую — 22,8%, носителей двух генотипов вируса и в третью — 37,4%, носителей трех и более генотипов вируса. Во всех группах с большей частотой встречался онкогенный генотип 16 вируса, который обнаружен в 20,6% случаев 1-й группы с единственным выявленным генотипом, у 35,9% носителей во 2-й и у 50% пациентов 3-й группы. Таким образом, генотип 16 встречается тем чаще, чем выше коинфицированность эпителия разными ВПЧ-генотипами. Вопреки распространенному мнению, генотип 18 вируса не встречался в 1-й и 2-й группах. Генотипы 16, 26, 33, 58 встречались с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Нами не встретились как моноинфекция ВПЧ 6, 18, 52, 58 генотипов.

Частота встречаемости типов 16 и 18 ВПЧ совпадала у жителей Иркутской области, Хабаровского и Приморского края. По частоте выявляемости в 3-й группе в порядке убывания встречаемости отмечены генотипы 51, 44, 52, 56 ВПЧ и у 32,8% пациентов этой группы обнаружилось генотипы 5–12 вируса одновременно.

Таким образом, часто встречающиеся генотипы ВПЧ в Приморском, Хабаровском краях и

Иркутской области —16, 51, 44, 52, 56 — четыре из которых относятся к онкогенным. Важным фактом является высокая частота встречаемости онкогенных вирусов в ассоциации друг с другом. Возможность выявить генотип и определить абсолютное количество копий ДНК ВПЧ в образце, а также пересчитать относительное количество вируса в образце позволяет лаборатории предоставлять полную информацию лечащему

врачу для правильного принятия клинического решения.

список литературы

1. Сычева Е.Г., Назарова Н.М., Бурменская О.В. и др. Персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска и другие молекулярно-генетические предикторы развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Акушерство и гинекология*. 2018; 12: 104 —110.
2. ВОЗ. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. WHO, 2015.

СРАВНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОГО РАЗДЕЛЕНИЯ БЕЛКОВ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ ЛИНИИ NK-92

М.Э. БЕРЕЗКИНА, Е.П. АЛЕКСАНДРОВА, Ю.П. МИЛЮТИНА,
А.В. КОРЕНЕВСКИЙ, Д.И. СОКОЛОВ, С.А. СЕЛЬКОВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург, РФ

E-mail: mari-xari@list.ru

Электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ) — один из наиболее универсальных и широко используемых методов исследования протеомов биологических систем. Этот метод имеет явные преимущества в разделении и идентификации тысяч отдельных видов белков, включая изоформы и посттрансляционные модификации. Однако он также имеет и недостатки, основанные на молекулярной диффузии и конвекции. Альтернативой является разделение в капиллярах, которые обладают низкой проводимостью, генерируют небольшое количество тепла и антиконвективны.

Цель настоящей работы — сравнение технологий электрофоретического разделения белков в ПААГ и в капиллярах. Мы исследовали и сравнили протеомный состав естественных киллеров линии NK-92 и микровезикул (МВ), продуцируемых ими при спонтанном культивировании и активации IL-1 β с помощью двух этих методик.

Спонтанно культивируемые или активированные IL-1 β клетки линии NK-92 и продуцируемые ими МВ разделяли путем последовательного центрифугирования (200 g, 9900 g, 19 800 g). Пробы гомогенизировали в воде, полученный материал центрифугировали (16 000 g), а полученный супернатант анализировали методом капиллярного электрофореза на микрочипе High Sensitivity Protein Chip 250 (Agilent Technologies, США) с помощью биоанализатора Agilent 2100. Аналогично готовили пробы для электрофореза в ПААГ, но после центрифугирования из супернатанта выпаривали воду и растворяли пробы в буфере RIPA (50 mM Трис-HCl pH 8,1; 1% Тритон X-100; 0,1% додецилсульфат натрия; 0,5% дезоксихлорат натрия; 1mM ЭДТА; 150 mM NaCl). Также в буфере RIPA растворяли осадки для дополнительного извлечения мембранных белков. Пробы подвергали одномерному электрофорезу в камере Mini-Protean TGX™ Stain-Free PrecastGel (Bio-Rad Laboratories, США). Результаты электрофореза обрабатывали в программе Image Lab (Bio-Rad Laboratories, США). Статистический анализ полученных данных ($n=3-6$) проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни.

Группы белков различных масс (kDa) и количество белка в этих группах (%) в пробах были исследованы с помощью двух видов электрофореза. Анализ результатов показал, что активированные и неактивированные клетки содержат больше (9–16) групп белков по массе (>3% от относительного

количества белка), чем их МВ (5–10 групп). Метод гелевого электрофореза, в отличие от чипов, позволяет исследовать как цитоплазматические (гидрофильные), так и мембранные (липофильные) белки. Суммарно в клетках гелевым электрофорезом было выделено 16 групп белков, 4 из которых были представлены только в гидрофильной или липофильной фракции ($p<0,05$). В то же время электрофорезом на чипах в клетках было обнаружено 12 групп белков. Белки МВ разделялись гелевым электрофорезом на 7 групп в каждой из двух фракций (матриксные и мембранные белки), и только 4 из них были общими для обеих фракций. На микрочипах в МВ было определено 6 групп белков.

Оценка одномерных гелей выявила часть общих групп для клеток и их МВ: среди цитоплазматических белков совпадали 4 группы (из 11 в клетках и из 7 в МВ), а среди мембранных — 5 групп (из 12 в клетках и из 7 в МВ) ($p<0,05$). Группы белков по массе, исследованные на микрочипах, в клетках и МВ не совпадали.

Поскольку пробы гидрофильных белков готовили для обеих методик схожим образом, следует ожидать и схожих результатов их анализа. Протеомные профили клеток, исследованные двумя типами фореза, частично совпадали (5 общих групп из 14), а в МВ не различались по массам и процентному содержанию 10 из 12 белковых групп ($p<0,05$).

Различий между активированными и неактивированными клетками и МВ в распределении гидрофильных и гидрофобных белков по массам и долям не было выявлено обеими методиками.

Обе технологии электрофоретического разделения показывают схожие результаты при анализе протеома клеток и МВ клеточной линии NK-92, но есть ряд существенных различий, связанных с чувствительностью методов и особенностями пробоподготовки. При этом каждая из методик имеет как свои достоинства, так и недостатки при использовании. Так, капиллярный электрофорез более удобен и определяет большее количество дискретных групп белков, чем разделение в геле. Однако эта технология не позволяет исследовать мембранные белки и не предназначена для дальнейшего анализа образцов, например на масс-спектрометре. В целом обе методики подходят для анализа белкового профиля клеток и МВ.

*Поддержано грантами РФФИ
(проекты 17-04-00679 и 19-015-00218).*

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПО- ЛОЖЕННОСТИ К ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

Е.А. БОЙКО, Н.Ю. СОТНИКОВА, И.Н. ФЕТИСОВА, Д.Н. ВОРОНИН, П.А. МИЛЕЕВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н.Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, ул. Победы, 20

E-mail: pvasilevskai@gmail.com

Введение. Согласно современным данным, частота распространенности задержки роста плода (ЗРП) колеблется в широком интервале, который составляет 5–17%; у недоношенных детей данная патология встречается до 22% [1]. Основопологающим фактором риска ЗРП является срыв в работе иммунной системы матери, обусловленный изменением уровня и соотношения цитокинов, в том числе противовоспалительного цитокина интерлейкина – 10 (IL-10), продукция которого зависит от наличия полиморфизма [2]. В настоящее время известно множество методов диагностики и прогнозирования ЗРП: анализ анамнестических данных, изучение факторов коагуляции крови, иммунологических показателей, полиморфизма генов. ЗРП является полиэтиологическим заболеванием и результатом взаимодействия генотипа организма и факторов внешней среды.

Цель исследования: уточнить факторы риска развития ЗРП у беременных на основании исследования полиморфизма гена IL-10 -1082 A/G и -592 A/C.

Материалы и методы. В условиях акушерской клиники ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова» МЗ РФ были обследованы 209 женщин в сроке беременности 26–39 недель. Основную группу составили 108 женщин, беременность которых осложнилась ЗРП, в зависимости от степени ЗРП разделенных на 2 подгруппы: I подгруппа – 54 беременные с отставанием фетометрических показателей плода по данным УЗИ на 2 нед (ЗРП I степени) и II подгруппа – 54 пациентки с отставанием фетометрических показателей на 3–4 нед и более (ЗРП II–III степени). Контрольную группу составили 101 беременная женщина без признаков ЗРП на момент исследования.

Результаты. Полиморфизм гена IL-10 -1082 A/G и -592 A/C был изучен методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени с использованием наборов реагентов фирмы «Литех» (Москва) в соответствии с инструкцией производителя. Анализ полиморфизма гена IL-10 -1082 A/G у обследованных женщин показал, что у женщин в общей группе ЗРП и в группе ЗРП II–III степени чаще, чем в контрольной, встречался гомозиготный генотип A/A гена IL-10 -1082 A/G ($p < 0,02$ и $p < 0,01$ соответственно), соотношение аллелей A и G гена IL-10 -1082 A/G составило 1:1 в группе контроля и 1,7:1 в группе с ЗРП ($p > 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Специфичность предложенного метода составила в группе с ЗРП и подгруппе с ЗРП II–III степени 62,8% и 78,0%, точность 59,0% и 66,6%, а чувствительность – 62,8% и 50,8% соответственно. При анализе полиморфизма гена IL-10 -592 A/C в основной и контрольной группах статистически значимых отличий по процентному соотношению генотипов выявлено не было. Соотношение аллелей A и C гена IL-10 -592 A/C в группе контроля составило 1:2,5, а в группах с ЗРП – 1:2 ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

Вывод. Нами выявлен дополнительный фактор риска развития ЗРП – носительство низкофункционального аллеля A в гене IL-10 -1082 A/G, использование которого позволит прогнозировать наследственную предрасположенность к развитию ЗРП в ранние сроки беременности и этапе предгравидарной подготовки для проведения профилактической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с. (Серия «Национальные руководства»). ISBN 978-5-9704-2794-1.
2. Shin H.D. et al. Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to aids by promoter alleles of IL10. PNAS. 2000; 97 (26): 14467–14472.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ В НЕОНАТОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ И ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА

И.Б. БОНДАРЕВА¹, М.А. ИВЖИЦ^{1,2}, ЗЫРЯНОВ С.К.^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, ул. Писцовая, 10

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

E-mail: i_bondareva@yahoo.com

Введение. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) предполагает измерение концентрации препарата у пациента, рассматриваемое как суррогатный показатель ответа на терапию, и использование его в процессе принятия клинических решений для оптимизации терапии. Одной из частых патологий доношенных и особенно недоношенных новорожденных является судорожный синдром, требующий терапии в основном противосудорожными препаратами (ПЭП). Роль ТЛМ для терапии ПЭП детально представлена в рекомендациях ILAE (*International League Against Epilepsy*) [1]. Во многих опубликованных работах было продемонстрировано, что ТЛМ может быть полезен при терапии так называемыми «старыми» ПЭП, в том числе препаратами вальпроевой кислоты, которые имеют узкий терапевтический диапазон, в высокой степени связываются с белками, характеризуются значительной межиндивидуальной фармакокинетической (ФК) вариабельностью и потенциальными ФК-взаимовлияниями [1]. Леветирацетам – новый ПЭП второго поколения, обладающий практически идеальными свойствами: линейная фармакокинетика, предсказуемое соотношение доза–концентрация, высокий терапевтический индекс, благоприятный профиль безопасности, маловероятное клинически значимое ФК-взаимовлияние [2]. Хотя рутинное применение ТЛМ не было рекомендовано для леветирацетама [1, 3], новорожденные считаются специфической группой пациентов в смысле дополнительной пользы от ТЛМ для оптимизации фармакотерапии ПЭП [1]. К особенностям этой популяции можно отнести: изменения ФК-параметров у пациента, связанные с процессами созревания органов, систем и функций организма, ограничения по взятию проб крови, низкая точность прогноза фармакокинетики у новорожденных на основе экстраполяции результатов в популяциях старшего возраста, трудности в оценке эффективности терапии у пациента [4].

Цель. Целью работы был популяционный ФК-анализ вальпроата (Конвулекс®) и леветирацетама (Кеппра®) при внутривенном и пероральном дозировании по данным рутинно выполняемого ТЛМ у новорожденных с судорогами.

Материалы и методы. Измерения концентрации ПЭП были получены в перинатальном центре при ГКБ №24. В пилотный ретроспективный ФК-анализ были включены данные ТЛМ 35 пациентов, получавших леветирацетам, и 42 пациентов, получавших вальпроат (от 1 до 7 применений ТЛМ у пациента, каждое – по два измерения по стратегии пик–спад, медиана – 2 применения ТЛМ у пациента). Поскольку у большинства пациентов ТЛМ проводился несколько раз, полученные данные позволили оценить интраиндивидуальную вариабельность и точность прогноза с учетом изменений массы тела и скорости клубочковой фильтрации (GFR) в случае леветирацетама. Однокамерная линейная ФК-модель использовалась для идентификации ФК-параметров с помощью программы для индивидуализации фармакотерапии Pmetrics (Университет Южной Калифорнии). Концентрации ПЭП измерялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Гестационный возраст включенных в РК анализ новорожденных был в пределах 22–44 (медиана 28) недель, постконцептуальный возраст и масса тела на момент взятия пробы крови были в пределах 24,4–55,3 (медиана 35) недель и 0,62–4,3 (медиана 1,6) кг соответственно. Измеренные минимальные и пиковые концентрации леветирацетама ранжировались в интервале 4–20 (среднее 9) мкг/мл и 8,5–64 (среднее 16,5) мкг/мл соответственно. Измеренные концентрации вальпроата – в интервале 2,5–178,2 мкг/мл. Межиндивидуальная вариабельность оценок ФК-параметров изучаемых ПЭП превышала 50%. GFR сильно коррелировала с постконцептуальным возрастом, и у большинства пациентов с повторными измерениями GFR росла в течение первых месяцев жизни. В среднем клиренс леветирацетама возрастал, а период полувыведения уменьшался в зависимости от роста значений гестационного и постнатального возраста. Медиана объема распределения леветирацетама была больше, чем опубликованные значения для детей старшего возраста и взрослых. Регрессионный анализ показал, что масса тела значимо влияла на фармакокинетику леветирацетама, а GFR была значимой ковариатой выведения этого ПЭП.

Выводы. Несмотря на небольшой размер выборки, предварительные результаты продемонстрировали значительную межиндивидуальную вариабельность ФК-параметров ПЭП. Значительные и очень быстрые изменения ФК-параметров для пациента были характерны, особенно для первых месяцев жизни. Интраиндивидуальная вариабельность вальпроевой кислоты возрастала, и точность прогноза снижалась у пациентов, получавших сопутствующие препараты, потенциально влияющие на метаболизм. Опыт практического применения ТЛМ у новорожденных с судорогами показал, что измерение концентраций может помочь гибко корректировать дозы ПЭП с учетом индивидуальных характеристик и изменяющихся во времени ФК-параметров, что позволяет во

многих случаях избежать нежелательных явлений и передозировки, повысить эффективность терапии, а также может помочь в своевременном принятии решения о завершении терапии в случае ее успеха.

список литературы

1. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008; 49 (7): 1239–1276.
2. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43: 707–724.
3. Jarvie D, Mahmoud SH. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in select populations. *J Pharm Pharm Sci*. 2018; 21(1s): 149s–176s.
4. Mian P, Flint RB, Tibboel D, van der Anker JN, Allegaert K, Koch BCP. Therapeutic Drug Monitoring in Neonates: What Makes them Unique? *Curr Pharm Des*. 2017;23 (38): 5790–5800.

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ В ОТДЕЛЕНИИ ВЫХАЖИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Т.М. БОБРОВА, Е.В. БОНДАРЕНКО, В.И. ВИКУЛИНА, Н.В. ПОЛУКАЗАКОВА

Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1»

E-mail: bondarenko@okb.vrn.ru

Цель. Сравнение показателей выделенных микроорганизмов и результатов антибиотикочувствительности в отделении выхаживания новорожденных БУЗ ВО ВОКБ №1 в 2018 г.

Материалы и методы. Биоматериал — моча от пациентов отделения выхаживания новорожденных (ОВН №3). Биоматериал исследовался стандартными бактериологическими методами согласно нормативным документам: посевы на питательные, дифференциально-диагностические, хромогенные среды. Дальнейшая идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности проводились как с помощью рутинных методов, так и с помощью микробиологического анализатора Phoenix 100.

Результаты. В 2018 г. бактериологическим отделом КДЛ ПЦ БУЗ ВО ВОКБ №1 из отделения выхаживания новорожденных было исследовано 1735 проб мочи, из которых было высеяно 978 культуры, что составило 56,9%: *Escherichia coli* — 146 (8,4%), *Klebsiella pneumoniae* — 245 (14,1%), *Enterobacter* — 244 (14%), *Citrobacter* — 2 (0,1%), *Pseudomonas aeruginosa* — 9 (0,5%), *Enterococcus faecalis* — 144 (8,2%), *Enterococcus faecium* — 37 (2,1%), *CoNS* —

123 (7%), *Staphylococcus aureus* — 22 (1,3%), *Candida albicans* — 1 (0,05%), *Candida glabrata* — 1 (0,05%). Чувствительность к антибиотикам ведущей микрофлоры представлена в таблице.

ВЫВОДЫ

1. Основным возбудителем инфекций мочевой системы (ИМС) у новорожденных отделения выхаживания являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (36,6%), причем лидирующее положение среди энтеробактерий занимают клебсиеллы и энтеробактер.

2. Достаточно высокий процент высеваемости у энтерококков, в частности *E. faecalis* (8,2%)/

3. Анализ чувствительности возбудителей ИМС к антибактериальным средствам показывает, что *E. coli* обладает высокой чувствительностью к цефалоспорином 3 и 4 поколения и амоксициллин/клавулановой кислоте, тогда как среди клебсиелл и энтеробактеров высокий процент резистентных штаммов.

4. Все культуры энтеробактерий чувствительны к карбапенемам.

Таблица

АМП	Бактерии	Ампициллин	Амоксициллин/ клавулановая кислота	Гентамицин	Цефтазидим	Цефтриаксон	Цефепим	Меропенем
	<i>E. coli</i>	48%	80%	77%	100%	90%	100%	100%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0%	70%	60%	62%	67%	67%	100%
	<i>Enterobacter spp.</i>	0%	51%	67%	56%	56%	60%	100%

«МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ» В ОТДЕЛЕНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ 2 КОРПУСА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА БУЗ ВО «ВОРОНЕЖСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №1»

Е.В. БОНДАРЕНКО, Е.Б. ГУСАКОВА, А.М. ДЕМЕНТЬЕВА, Т.М. ЛАПТА, А.Г. СЕРГЕЕВА

Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1»

E-mail: bondarenko@okb.vrn.ru

Цель. Анализ видового состава микроорганизмов, выделенных из различных биоматериалов от новорожденных во 2-м корпусе Перинатального центра БУЗ ВО ВОКБ №1 в 2018 г.

Материалы и методы. Биоматериалы — мазки со слизистой зева, кожных складок, пупочной ранки, моча, кровь. Весь биоматериал исследовался согласно действующим нормативным документам стандартными бактериологическими методами. Выполнялись бакпосевы на набор питательных сред с последующей идентификацией выросшей микрофлоры с помощью биохимических тестов и определения чувствительности диско-диффузионным методом.

Результаты. Бактериологической лабораторией БУЗ ВО ВОКБ №1 в 2018 г. из отделения новорожденных №2 было исследовано 2391 проб биоматериала. Объектами для исследования являются наиболее колонизируемые различными штаммами микроорганизмов биологические материалы. Почти 69% всего исследованного биоматериала составляют мазки с кожных покровов, 27% — мазки из зева, другой биоматериал (отделяемое глаз, ушей, моча, кровь) — 4%. В 2018 г. выделено 574 штамма микроорганизмов, что составило 24%. При этом на долю Грам(+) бактерий пришлось 56,8%, на долю Грам(-) — 38,5%, 4,7% составили грибы рода *Candida*. В целом выделено 186 штаммов стафилококков, при этом

на долю золотистого стафилококка (*S. aureus*) пришлось 16% общего числа стафилококков, а коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) составили 84%. Стрептококки выделялись в основном в мазках из зева, за год выделено 29 штаммов, среди которых преобладали зеленящие стрептококки, энтерококков было 111 штаммов, при этом 102 — *Enterococcus faecalis*, 9 — *Enterococcus faecium*. Обнаружено 218 штаммов энтеробактерий, наиболее часто встречались *Escherichia coli* — 154 культуры и *Klebsiella pneumoniae* — 37 культур. Выделено 27 культур грибов рода *Candida*, все штаммы принадлежали виду *Candida albicans*.

Выводы

1. Выявление инфекционного возбудителя и учет колонизации обеспечивают назначение наиболее эффективных мер по лечению и профилактике заболеваний.

2. В отделении новорожденных Перинатального центра 2 корпуса выделяется Грам(+) микрофлора — 56,8%, Грам(-) микрофлора — 38,5%.

3. Среди грамположительных бактерий лидируют коагулазоотрицательные стафилококки — 48% и *Enterococcus faecalis* — 31%.

4. Среди грамотрицательных бактерий лидирует *Escherichia coli* — 69,8%.

ИНВАЗИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

А.Г. БОРОНИНА^{1, 2}, Е.В. САМАТОВА¹, М.Е. ПРУТКИН¹

¹Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области

«Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, ул. Репина, 3

E-mail: boroninalg@mail.ru

Введение. Сепсис по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем медицины в силу высокой летальности, значительных экономических затрат, причиняемых этим заболеванием [2].

Цель. Ретроспективный анализ культурального исследования крови у новорожденных детей с подозрением на инвазивные инфекции и сепсис.

Материалы и методы. Посевы крови забирались у больных, находившихся на лечении в неонатальных отделениях ГАУЗ СО «ОДКБ» в 2018 г., в половине случаев (63,4%) из отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей от больных с диагнозами: недоношенность, врожденный порок сердца, внутриутробная инфекция, синдром аспирации меконием, гипоксическое поражение центральной нервной системы, респираторный дистресс-синдром, внутриутробный сепсис. Всего исследовано 2348 проб крови от 1724 пациентов. Для посева крови использовались: системы для гемокультур Signal (Oxoid, Великобритания), флаконы для автоматического анализатора гемокультур BACTECTMFX (Becton Dickinson, США), бульон с сердечно-мозговым экстрактом с 0,025% SPS, CO₂ и вакуумом (Conda, Испания). Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили как классическим бактериологическим методом, антибиотико-чувствительность — диско-диффузионным методом, так и на полуавтоматических: SENSITITRE (TREC Diagnostic Systems, США/Великобритания), ATB Expression (bioMérieux, Франция) и автоматическом MicroScan WalkAway 96 (Siemens, США) анализаторах.

Результаты. Всего из крови выделено 153 штамма микроорганизмов. Спектр выделенных микроорганизмов из крови включал: коагулазо-отрицательные стафилококки (КОС) — 64,7%, *Staphylococcus aureus* — 6,5%, представители порядка *Enterobacteriales* — 11,1%, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОВ) — 1,3%, *Enterococcus sp.* — 3,9%, *Streptococcus sp.* — 4,6%, *Streptococcus agalactiae* — 2%, *Haemophilus influenzae* — 0,6%, грибы рода *Candida* — 2%, прочие — 3,3%. КОС, представители порядка *Enterobacteriales* по-прежнему лидируют среди возбудителей бактериемии и сепсиса. *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* и *Staphylococcus simulans*, с одной стороны, могут являться контаминантами при нарушении

качества сбора материала у больных без факторов риска развития бактериемии и сепсиса. С другой стороны, они могут иметь этиологическое значение, особенно у недоношенных и иммунокомпромированных детей [3]. Для доказательства их этиологической роли требуется проведение неоднократных посевов крови (не менее трех). Также КОС могут иметь значение при катетер-ассоциированных инфекциях, в этом случае параллельно забирается кровь вначале из интактной (некатетеризированной) вены, а затем из катетера, при необходимости можно исследовать сам катетер. Выделенные энтеробактерии включали следующие виды: *Escherichia coli* (n=12), *Enterobacter aerogenes* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=1), *Rahnella aquatilis* (n=1), *Serratia marcescens* (n=1), *Klebsiella pneumoniae* (n=1). НГОВ представлены *Pseudomonas aeruginosa* (n=1) и *Ralstonia pickettii* (n=1). Спектр выделенных грибов тоже не широк: *Candida albicans* (n=2) и *Candida parapsilosis* (n=1). Но при возникновении кандидемии вероятность летального исхода во время госпитализации увеличивается в два раза, продолжительность лечения — на 13–30 дней, стоимость лечения — в 1,5–5 раз [2]. Выделение микроорганизма из крови (в норме стерильной жидкости) важно для этиологической расшифровки диагноза. При выделении типичных патогенов, таких как *S. aureus*, представителей порядка *Enterobacteriales*, *P. aeruginosa*, а также грибов имеет диагностическую значимость даже одна положительная гемокультура. Напротив, при выделении микроорганизмов, которые являются кожными сапрофитами и могут контаминировать пробу (КОС, *Corynebacterium sp.*) для подтверждения истинной бактериемии, требуется минимум две положительные гемокультуры [2]. Выделение из крови *S. agalactiae*, *H. influenzae* при септических состояниях новорожденного обусловлено колонизацией отделяемого цервикального канала и/или влагалища при беременности, что при родоразрешении приводит к возникновению гнойно-воспалительной инфекции в виде хориоамнионита, эндометрита у роженицы и септического состояния новорожденного [1, 4].

Заключение. КОС и представители порядка *Enterobacteriales* по-прежнему лидируют среди возбудителей бактериемии и сепсиса. Для установления этиологической роли выделенного микроорганизма в каждом конкретном случае необходимо учитывать состояние и возраст ребенка. Для диагностики сепсиса необхо-

димо проведение неоднократного (не менее трех раз) культурального исследования крови с применением качественных питательных сред, содержащих все необходимые факторы роста, с последующим обязательным определением чувствительности выделенных штаммов микроорганизмов к антимикробным препаратам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Наумкина Е.В., Абросимова О.А., Пахалкова Е.В., Рогатых Н.А., Миронов А.Ю. Инфекции, вызванные стрептококком серогруппы В у беременных, родильниц и новорожденных. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (2): 107–110.
2. Сепсис / Карсанов А.М., Сажин В.П., Маскин С.С., Ремизов О.В., Коровин А.А. ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. Владикавказ: ИПЦ ИП Попанова А.Ю., 2017. 196 с.
3. Полухина О.В., Суборова Т.Н., Кузин А.А., Петров А.Н., Осовских В.В., Гранов Д.А. и др. Спектр возбудителей бактериемии у пациентов с иммунодефицитными состояниями различного происхождения. Инфекция и иммунитет. 2014; 14 (1): 43–48.
4. Боронина Л.Г., Блинова С.М., Саматова Е.В., Жилин А.В. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность основных возбудителей гнойно-септических заболеваний родильниц и новорожденных. Русский медицинский журнал. 2016; 5: 336–339.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЯ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

М.А. БОЦЬКОВСКАЯ, И.И. РЕМИЗОВА, К.П. ШАМОВА, Л.С. УСТЬЯНЦЕВА, С.В. БЫЧКОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, ул. Репина, 1

E-mail: Remizovall@yandex.ru

Актуальность. При использовании ВРТ зачатие и развитие плода происходит в условиях, отличающихся от физиологической нормы. Факторы, влияющие на оплодотворенную яйцеклетку в преимплантационный период, воздействуют на последующий рост и физиологические характеристики будущего ребенка, что является отражением теории «внутриутробного» программирования заболеваний [1, 2]. Перинатальное поражение ЦНС (ППЦНС) у детей, рожденных от индуцированной беременности, диагностируют в 48–73% случаев, причем 12% из них приходится на тяжелые поражения ЦНС. Однако чаще всего церебральные нарушения у новорожденных после экстракорпорального оплодотворения носят транзиторный характер и наблюдаются в течение первой недели жизни в виде синдрома гипервозбудимости или синдрома угнетения функций ЦНС [3]. В патогенезе гипоксических поражений центральной нервной системы плода и новорожденного особое значение имеет расстройство церебральной гемодинамики, что впоследствии приводит к нарушению метаболических процессов в мозговой ткани, а также задерживает развитие самой сосудистой системы мозга, нарушает ее реактивность в ответ на воздействие факторов внешней среды [4].

Цель исследования: оценить маркеры эндотелиальной дисфункции и уровень цитокинов пуповинной крови доношенных детей с перинатальным поражением ЦНС, родившихся после вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы. Проведено обследование 33 доношенных детей, рожденных от одноплодной индуцированной беременности, из них: 12 детей с ППЦНС (1-я группа) и 22 ребенка с неосложненным течением раннего периода адаптации (2-я группа). Определение эндотелина-1, метаболитов оксида азота (NO_2 общего, NO_2 эндогенного, NO_3), уровня цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10) проводили методом иммуноферментного анализа в сыворотке пуповинной крови. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2007) и Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, США).

Результаты. Клиническое состояние детей 1-й группы при рождении оценивалось как средней степени тяжести и тяжелое в 75% и 25% случаев. Вследствие симптомов перенесенной гипок-

сии и дыхательных нарушений в течение первых двух суток все дети находились в палате интенсивной терапии. По данным нейросонографии церебральную ишемию (ЦИ) I степени имели 83,3% новорожденных, ЦИ II степени – 16,7%, морфофункциональная незрелость головного мозга диагностирована в 50% наблюдений. Все дети 2-й группы родились в удовлетворительном состоянии. При исследовании эндотелиальных факторов у детей 1-й группы отмечалось статистически значимое повышение уровня эндотелина-1 (0,97 (0,026–0,80) против 0,03 (0,025–0,137) фмоль/л, $p < 0,00001$). Содержание стабильных метаболитов оксида азота статистически значимо не различалось и составляло: NO_2 общий – 26,29 (19,19–31,2) против 24,83 (18,61–26,66) мкмоль/л, NO_3 эндогенный – 2,12 (1,44–3,22) против 2,39 (1,71–3,77) мкмоль/л и NO_3 – 23,08 (16,94–27,87) против 18,83 (16,6–23,03) мкмоль/л, что свидетельствует об отсутствии положительного вазодилатирующего эффекта на эндотелий сосудов у детей с ППЦНС. Согласно данным литературы, эндотелиальные клетки сосудов участвуют в регуляции не только сосудистого тонуса и процессов свертывания крови, но также воспалительного иммунного ответа, являясь продуцентами не только хемокинов, но и про- и противовоспалительных цитокинов, ростовых факторов [5]. В проведенном нами исследовании у детей 1-й группы отмечалось статистически значимое повышение уровня IL-8 (47,33 (21,05–57,12) против 17,3 (14,0–42,0) пг/мл, $p < 0,01$) и IL-10 (43,28 (20,89–67,04) против 21,62 (10,24–48,42) пг/мл, $p < 0,05$). Концентрация IL-6 достоверно не различалась (6,93 (4,83–10,28) против 4,27 (1,3–10,0) пг/мл).

Таким образом, дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров, сопровождающийся повышением уровня про- и противовоспалительных цитокинов, может являться одним из ключевых моментов в формировании перинатального поражения ЦНС у доношенных детей, родившихся от индуцированной беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Effect of assisted reproductive technology on fetal brain development assessed by prenatal ultrasonography / L. Yin, Yongle [et al.]. J. Perinat. Med. 2015; 43(1): 103–109.

2. Risk factors very early preterm birth and perinatal complications after assisted reproductive technology / G.N. Chistyakova [et al.]. *Gynecology & Endocrinology*. 2016; 32(52): 556–561.
3. Мансимова В.О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 2: 27–31.
4. Прогестеронзависимые механизмы сосудистой регуляции в ранние сроки беременности после ВРТ. Связь с особенностями гемодинамики плода / Г.Н. Чистякова [и др.]. *Проблемы репродукции*. 2015; 21 (4): 71–75.
5. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов. *Медицинская иммунология*. 2001; 3 (4): 499–514.

ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ ЭКСПРЕССИИ CD64 НА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТАХ И ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ФАГОЦИТАМИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

А.С. ЖУКОВА, А.С. БОЧЕНКОВА, Л.В. ВАНЬКО, Л.В. КРЕЧЕТОВА, Е.Н. БАЛАШОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия, 117997, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: a_bochenkova@oparina4.ru

Одной из главных причин неонатальной и младенческой смертности является врожденная пневмония. По данным Росстата, в 2014 г. врожденная пневмония была основной причиной смерти в 0,35% случаев мертворождения и в 8,34% случаев смерти новорожденных в первые 6 дней жизни [1]. Поскольку в основе врожденной пневмонии и дыхательных нарушений неинфекционного генеза лежат различные причины, а клинические признаки при этом сходны, необходимо дифференцировать данные состояния как можно раньше для определения дальнейшей тактики ведения пациентов.

Цель настоящего исследования — оценить значимость показателей интенсивности экспрессии высокоаффинного рецептора FcγRI (CD64) на нейтрофильных гранулоцитах и интенсивности зимозан-активированной продукции активных форм кислорода (АФК) клетками крови для ранней диагностики врожденной пневмонии у недоношенных детей.

Материал и методы. В исследование были включены 113 новорожденных детей. На основании гестационного возраста были сформированы две группы: группа недоношенных детей и группа здоровых доношенных детей. Исходя из клинического диагноза, были выделены две подгруппы недоношенных детей: без признаков инфекционно-воспалительных заболеваний (1а) и с врожденной пневмонией (1б).

Оценку экспрессии поверхностных маркеров на клетках иммунной системы проводили методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCalibur фирмы Becton Dickinson с использованием программы CellQuest (Becton Dickinson). Исследования выполнены на цельной крови, клетки которой были окрашены флуоресцентно меченными моноклональными антителами против поверхностных антигенов CD45 и CD64.

Анализ генерации АФК клетками цельной крови проводили методом люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) в присутствии ионов Ca^{2+} на приборе Хемилум 2001 (Россия), используя в качестве индуктора зимозан, опсонизированный сывороткой крови взрослых доноров (0,25 мг/мл).

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ MedCalc (Бельгия). Оценка клинической значимости использования иммунологических маркеров осуществлялась с помощью ROC-анализа.

Результаты. Были проанализированы чувствительность, специфичность и прогностическая значимость исследуемых показателей. Согласно полученным результатам, максимальной диагностической значимостью обладает метод одновременной оценки ($\text{AUC}=0,800$) интенсивности экспрессии CD64 на нейтрофильных гранулоцитах ($\text{AUC}=0,737$) и зимозан-индуцированной продукции АФК клетками крови ($\text{AUC}=0,669$).

ВЫВОДЫ

Метод одновременной оценки интенсивности экспрессии CD64 на нейтрофильных гранулоцитах и зимозан-индуцированной продукции АФК фагоцитами пуповинной крови обладает высокими показателями чувствительности (75%), специфичности (80%), положительной и отрицательной прогностической значимости (85,7% и 66,7% соответственно) в области порогового значения и может служить основой для создания способа ранней диагностики врожденной пневмонии у недоношенных детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шеголев А.И.* Врожденная пневмония как причина перинатальной смертности в Российской Федерации. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016; 2: 61–66.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПТАТОВ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Л.В. ВОЛКОВА

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Клинико-диагностический центр,
лаборатория иммуногистохимической и патологоанатомической диагностики,
г. Калининград, Россия, 236016, ул. А. Невского, 14

E-mail: volkova-lr@rambler.ru

Биопсии эндометрия — это информативный метод диагностики, являющийся золотым стандартом на этапе прегравидарной подготовки женщин в случаях акушерско-гинекологической патологии — при раннем невынашивании беременности (НБ), хроническом эндометрите (ХЭ), бесплодии, подготовке к ЭКО. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование позволяет диагностировать соответствие структуры эндометрия фазе менструального цикла (МЦ), ХЭ, особенности структуры эндометрия в период «окна имплантации», оценить рецепторный статус эндометрия, эффективность лечения при планировании беременности [1–3].

Цель исследования. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование с использованием диагностических алгоритмов для оценки структурно-функционального состояния эндометрия по материалу соскобов и пайпель-биоптатов эндометрия с целью прегравидарной подготовки женщин с акушерско-гинекологической патологией.

Материалы и методы исследования. Исследовали соскобы и пайпель-биоптаты эндометрия при раннем НБ (78), ХЭ (45), бесплодии (40). Парафиновые срезы окрашивали традиционно (H&E) и на иммуногистостейнере Bond Max для оценки экспрессии рецепторов эстрогенов (6F11) и прогестерона (16), маркеров CD3 (LN 10), CD 79a (11E3), при необходимости — Ki67 (Clone MIB 1, Dako), иногда — CD4 (4B12), CD8 (4B11), CD 20 (MJ1), P53 (DO-7) и Multi-Cytokeratin (AE1/AE3). Гистологическое/иммуногистохимическое исследование выполняли с использованием диагностических алгоритмов для оценки структурных и клеточных элементов, распределения и интенсивности экспрессии иммуногистохимических маркеров, рецепторный статус эндометрия оценивали количественно с использованием H-Score.

Результаты. При исследовании соскобов эндометрия продемонстрирована следующая структура вероятных причин НБ: эндокринопатии (46,2%), острый децидуит (17,9 %); анэмбриония и ранняя остановка развития ворсин хориона (до 12,5 %); реологические нарушения (до 7,9%),

полный и частичный пузырный занос (5,3%). Гистологическое/иммуногистохимическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия при прегравидарной подготовке проводили с использованием соответствующих диагностических алгоритмов в I и II фазе МЦ. Верификация ХЭ проводилась в I фазу МЦ, диагностика гипо- и гиперпластических состояний, эндокринопатий, рецепторного статуса эндометрия, морфологический контроль эффективности лечения — в период «окна имплантации». При исследовании морфологии эндометрия при ХЭ в материале пайпель-биоптатов выявили следующие морфологические признаки: диффузные и очаговые CD3+ Т-клеточные инфильтраты, очаговый фиброз стромы, малочисленные CD79a+ В-лимфоциты. При оценке эндокринопатий как причин бесплодия диагностированы: эндометрий неполноценной стадии секреции и стадии пролиферации, гипоплазия и атрофия эндометрия, иногда — эндометрий средней и ранней стадии секреции, преобладание гиперэкспрессии рецепторов эстрогенов и уменьшение эстроген-прогестеронового индекса, помимо этого выявлены — фиброз эндометриальной стромы, проявления ХЭ, наличие полипов, диффузных и очаговых гиперпластических процессов.

Заключение. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия с целью прегравидарной подготовки в соответствии с использованными диагностическими алгоритмами является высокоинформативным методом выявления воспалительных процессов и эндокринопатий, демонстрирует ассоциацию гистологических изменений с нарушениями рецептивности эндометрия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волкова Л.В., Полякова А.А. Раннее невынашивание беременности (этиопатогенез и патоморфологическая диагностика). Курск: ГОУ ВПО КГМУ, 2009. 30 с.
2. Милованов А.П., Полякова А.А., Волкова Л.В. Изучение соскобов из полости матки после неразвивающейся беременности, обусловленной HLA-совместимостью семейных пар. Архив патологии. 2011; 73 (2): 22–25.
3. Volkova L.V. Histology and receptor status of endometrium in infertility // American Journal of Reproductive Immunology. 2017; 78 (S1):67. DOI: 10.1111/aji.12737.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОТЦОВСКИХ АНТИЛЕЙКОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ ЛИМФОЦИТОИМУНОТЕРАПИИ ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША

В.В. ВТОРУШИНА, Л.В. КРЕЧЕТОВА, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, М.А. НИКОЛАЕВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия, 117997, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: vtorushina@inbox.ru

Введение. Одной из возможных причин привычного невынашивания беременности является слабая аллогенная стимуляция иммунной системы матери отцовскими антигенами плода. Поэтому при подготовке к беременности предлагается использовать процедуру лимфоцитоиммунотерапии (ЛИТ) [1]. Показатель, отражающий развитие специфического ответа у женщины после ЛИТ, — уровень антиотцовских антилейкоцитарных антител (АОАТ). Существуют несколько модификаций метода проточной цитометрии для определения АОАТ Ormerod [2] и Maruyama [3]. Целью данной работы был выбор метода, оптимального для мониторинга эффективности ЛИТ.

Материалы и методы. Материалом для исследования была периферическая венозная кровь супругов. Лимфоциты из крови мужчин выделяли методом центрифугирования на фиколле 1,077. Инактивированную сыворотку крови женщин получали стандартным методом. Сравнимые методы определения АОАТ различались временем и температурой инкубации мужских лимфоцитов с женской сывороткой, а также составом раствора для отмывок и количеством отмывок после инкубации. Уровень АОАТ в сыворотке женщины соответствовал доле мужских лимфоцитов, покрытых антителами к Fc-фрагменту иммуноглобулина G. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FacsCalibur (Beckton Dickinson, США). При выборе метода были обследованы 170 женщин, которым при подготовке к беременности проводили 2 процедуры ЛИТ. У 82 женщин АОАТ определяли методом 1 [3], а у 88 — методом 2 [2]. АОАТ определяли до ЛИТ и через 3–4 недели после каждой процедуры ЛИТ. Достоверность различий показателей оценивали с помощью двухвыборочного t-теста.

Результаты. Показано, что после двух процедур ЛИТ АОАТ достоверно увеличиваются ($p < 0,001$) при оценке обоими методами. Однако при использовании метода 1 уровень АОАТ был ниже, чем при оценке методом 2 ($p < 0,001$), флуоресценция клеток была ниже, от процедуры к процедуре

уровень АОАТ был нестабилен, что указывает на неоптимальные условия проведения анализа и ограничивает возможность его использования [4]. Методом 2 проведена оценка уровня АОАТ у фертильных женщин ($n=20$), у первобеременных с физиологическим течением гестации ($n=10$) и у женщин с привычным выкидышем ($n=53$) в период предгестационной подготовки и в I триместре беременности. Показано, что: 1) в контрольной группе первобеременных в течение I триместра АОАТ не выявляются; 2) нет различий в уровне АОАТ у женщин с привычным выкидышем до назначения лечения и в группе фертильных женщин; 3) проведение ЛИТ приводит к постепенному значимому повышению уровня АОАТ от процедуры к процедуре по сравнению с исходным. У забеременевших пациенток уровень АОАТ сохраняется высоким на протяжении I триместра [5]. Полученные результаты свидетельствуют о значимости теста АОАТ как отражающего иммуномодулирующее действие процедуры введения аллогенных клеток партнера.

Выводы. Определение уровня АОАТ с помощью проточной цитометрии методом, предложенным Ormerod (метод 2), является оптимальным способом для контроля эффективности ЛИТ при привычном выкидыше.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М: Трида-Х. 2005, 303 с.
2. Ormerod M.G. Flow cytometry: a practical approach. Oxford: University Press, 3rd ed. 2000, 276 p.
3. Maruyama T., Makino T., Sugi T. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168 (5): 1528–1536.
4. Кречетова Л.В., Николаева М.А., Ванько Л.В., Зиганшина М.М., Голубева Е.Л., Степанова Е.О., Сухих Г.Т. Оптимизация выявления антиотцовских антилейкоцитарных антител в сыворотке крови женщин с привычным невынашиванием после введения аллогенных лимфоцитов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; 153 (5): 684–688.
5. Кречетова Л.В., Тетруашвили Н.К., Вторушина В.В., Николаева М.А., Голубева Е.Л., Сарибегова В.А., Агаджанова А.А., Ванько Л.В. Динамика выработки антилейкоцитарных антител в течение беременности у женщин с привычным выкидышем на фоне иммуноцитотерапии. Акушерство и гинекология. 2017; 9: 49–55.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

М.В. ДУДАРЕВА

ФГБОУ ВО РостГМУ (НИИАП) Минздрава России

E-mail: m.dudareva@rniiap.ru

Значимость наиболее раннего диагностирования неонатального сепсиса связана с возрастанием частоты его развития у новорожденных в критических состояниях, высокой летальностью и значительными материальными затратами на терапию. Это диктует необходимость поиска не только новых подходов к лечению таких больных, но и способов ранней диагностики таких осложнений.

Целью настоящей работы явилось изучение апоптоза лимфоцитов и моноцитов периферической крови у новорожденных с дыхательными расстройствами.

Обследованы 212 доношенных новорожденных с гестационным возрастом от 39 до 41 недели, массой тела от 3700 до 4200 г, с оценкой по шкале Апгар 3,2±1,6 балла. Тяжесть состояния новорожденных была обусловлена преимущественно тяжелой дыхательной недостаточностью.

При исследовании реализации программированной клеточной гибели лимфоцитов в аннексиновом тесте у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств (СДР) нами было установлено достоверно увеличенное содержание лимфоцитов периферической крови, находящихся в состоянии раннего Annexin V⁺ и позднего Annexin V⁺PI⁺ апоптоза (12,71±1,16% против 3,87±0,13% соответственно и 1,23±0,21% против 0,15±0,01% соответственно) ($p<0,05$).

Изучая экспрессию CD14⁺CD95⁺, мы наблюдали достоверное повышение относительного количества моноцитов, экспрессирующих этот рецептор по сравнению с группой здоровых детей (26,56±0,8% против 17,5±0,44%) ($p<0,05$). Очевидно, этот факт свидетельствовал о готовности моноцитов к апоптозу у новорожденных с СДР в отличие от показателей здоровых детей. Так, обнаруженное повышение CD14⁺CD95⁺ у новорожденных с СДР может указывать на возможное участие Fas-системы в реализации иммунного ответа на воспаление. Кроме того, по результатам аннексинового теста повышалось количество моноцитов, вступивших в ранний и поздний апоптоз (Annexin V⁺ и Annexin V⁺PI⁺)

(21,45±0,71% против 13,24±0,27% соответственно и 2,34±0,11% против 0,97±0,06% соответственно) ($p<0,05$). Таким образом, выраженная гибель циркулирующих моноцитов у новорожденных с СДР может являться лабораторным критерием развития количественных и функциональных нарушений в системе иммунитета.

Нами были проведены исследования иммунного статуса у 27 новорожденных с СДР, основное заболевание которых осложнилось бактериальным сепсисом. Так, полученные нами данные свидетельствовали о том, что в периферической крови новорожденных с СДР, осложненным бактериальным сепсисом, по сравнению со здоровыми новорожденными выявлено достоверное повышение как раннего (Annexin V⁺), так и позднего (Annexin V⁺PI⁺) маркеров апоптоза (10,13±2% против 3,87±0,13% соответственно и 0,73±0,33% против 0,15±0,01% соответственно) ($p<0,05$). В результате оценки реализации программируемой клеточной гибели в аннексиновом тесте были установлены изменения апоптотической реакции лимфоцитарных клеток у новорожденных с СДР, осложненным бактериальным сепсисом, в исходе заболевания. Так, уровень спонтанного апоптоза лимфоцитов оставался к 20-м суткам на высоком уровне и составил Annexin V⁺ 14,66±4,85%, AnnexinV⁺PI⁺ – 1,44±0,76%.

Нашими исследованиями установлено, что у новорожденных с септическими осложнениями относительное содержание Annexin V⁺ на моноцитах значительно больше, чем у новорожденных без таковых. В условиях чрезмерной гибели моноцитов иммунная система не может выполнять свою главную функцию осуществления иммунологического надзора, что приводит к развитию гнойно-септических осложнений и усугубляет синдром полиорганной недостаточности.

Мониторинговое определение относительного содержания Annexin V⁺ на моноцитах позволяет с высокой степенью вероятности диагностировать развитие неонатального сепсиса у новорожденных детей на доклинической стадии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛИКОЧИПА ДЛЯ ПОИСКА БИОМАРКЕРОВ БОЛЬШИХ АКУШЕРСКИХ СИНДРОМОВ

М.М. ЗИГАНШИНА¹, Н.В. ШИЛОВА^{1,2,5}, Н.Р. ХАСБИУЛЛИНА^{1,4,5},
А.С. РАКИТЬКО^{3,5}, Н.Е. КАН¹, В.Л. ТЮТЮННИК¹, Н.В. БОВИН²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, улица Академика Опарина, 4

²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Ленинские горы, 1

⁴ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», Москва, Ленинский проспект, 47

⁵ООО «Семиотик», Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

E-mail: mmz@mail.ru

Введение. Одной из основных проблем ведения беременности, осложненной преэклампсией (ПЭ) и задержкой роста плода (ЗРП), является отсутствие эффективных маркеров для прогноза их развития, диагностики, в том числе дифференциальной с другими патологиями, которые имеют схожие клинические симптомы. Поскольку наиболее значимыми факторами патогенеза заболеваний данной группы являются нарушения межклеточных контактов при плацентации и развитии тромбозов в сосудах плаценты, то перспективным подходом в их исследовании является изучение гликопатологии (изменения гликанов гликокаликса и внеклеточного матрикса) в плаценте и параллельный поиск маркеров в крови. В качестве таких маркеров могут рассматриваться антигликановые антитела (АгАт).

Цель. Поиск диагностических сигнатур АгАт для дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств во время беременности и ЗРП.

Материал и методы. Проводилось одномоментное исследование в параллельных группах, включающее 317 пациенток после 24 недель беременности. Группу сравнения составили 87 условно здоровых пациенток. В основную группу вошли 55 пациенток с ЗРП и 175 пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности, включая пациенток с хронической и гестационной артериальной гипертензией (ХАГ и ГАГ соответственно) и ПЭ. В группе с ПЭ выделяли раннюю тяжелую ПЭ (до 34 недель), позднюю (после 34 недель) умеренную и тяжелую ПЭ. АгАТ (IgG и IgM классов) в сыворотке периферической крови определяли с помощью гликочипа (Семиотик, Россия). Результаты анализировали согласно [1].

Результаты. При анализе результатов выявлены диагностические сигнатуры (сочетания АгАТ) и рассчитана их диагностическая ценность для всех включенных в исследование групп. Высокая диагностическая ценность была выявлена в группах «нормальная беременность – беременность на фоне ХАГ» (сигнатура объединяет три АгАТ IgM, AUC=0,92; чувствительность/специфичность 0,81/0,94) и «ГАГ – ХАГ» (1 IgM+1 IgG, AUC=0,91; чувствительность/специфичность 0,80/0,82). Аналогично «нормальная беременность – ранняя тяжелая ПЭ» (1 IgM+1 IgG, AUC=0,93; чувствительность/специфичность 0,83/0,88) и «поздняя умеренная ПЭ – ХАГ» (2 IgG, AUC=0,89; чувствительность/специфичность 0,72/0,90). Для дифференциации ЗРП лучшие показатели выявлены при сравнении групп «нормальная беременность – ранняя ЗРП» (1 IgM+1 IgG, AUC=0,84; чувствительность/специфичность 0,71/0,86) и «ранняя тяжелая ПЭ – ранняя ЗРП» (1 IgM+2 IgG, AUC=0,83; чувствительность/специфичность 0,71/0,77).

Заключение. Подход, основанный на поиске диагностических сигнатур АгАТ, позволяет провести дифференциацию ПЭ и ЗРП с нормальной беременностью и рядом гипертензивных расстройств и выявить специфичные маркеры, которые можно считать эксклюзивными для конкретной нозологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huflejt ME, Vuskovic M, Vasiliu D, Xu H, Obukhova P, Shilova N, Tuzikov A, Galanina O, Arun B, Lu K, Bovin N. Anti-carbohydrate antibodies of normal sera: findings, surprises and challenges. Mol Immunol. 2009; 46 (15): 3037–49..

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 2 И 7 ТИПОВ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

С.М. ИБРАГИМОВА, Е.В. ТИМОХИНА, А.Н. СТРИЖАКОВ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, ул. Трубецкая, 8

E-mail: Safiya333@inbox.ru

Введение. Преэклампсия (ПЭ) — это осложнение беременности, занимающее лидирующую позицию в структуре материнской заболеваемости и смертности: ПЭ осложняет 8–10% всех беременностей, а в структуре материнской смертности занимает 15,7% [1–4]. В настоящее время ведущими причинами ПЭ считаются неполная перестройка спиральных артерий вследствие недостаточного количества инвазирующих клеток цитотрофобласта или отсутствие/инактивация необходимых лизирующих ферментов — матриксных металлопротеиназ (ММП), деградирующих компоненты внеклеточного матрикса [4, 5].

Цель. Определить уровни ММП-2 и ММП-7 при умеренной и тяжелой ПЭ.

Материалы и методы. Пациентки с ПЭ ($n=61$) умеренной ($n=30$) и тяжелой ($n=31$) степени. Определение уровня ММП-2, -7 проведено в плазме крови иммуноферментным анализом (ИФА). Контрольную группу составили женщины с физиологическим течением беременности и родов ($n=31$). Достоверность (значение p) рассчитана по U-критерию Манна–Уитни (www.statca.com).

Результаты и их обсуждение. Клинико-анамнестические характеристики пациенток представлены в таблице. Уровень ММП-2 при ПЭ в плазме крови составил $417,1 \pm 187,4$ нг/мл, в контрольной группе — $257,1 \pm 123,4$ нг/мл ($p=0,00052616$). При умеренной ПЭ отмечается повышение уровня ММП-2 до $332,5 \pm 99,5$ нг/мл по сравнению с контрольной группой $257,1 \pm 123,4$ нг/мл ($p=0,05751$), а при тяже-

лом течении ее уровень увеличивается почти в два раза — $499,0 \pm 215,9$ нг/мл ($p=0,00039379$). Уровень ММП-7 в группе ПЭ составил $4,4 \pm 2,5$ нг/мл, в контрольной группе — $1,6 \pm 0,7$ ($p=0,0000001$). Повышенная экспрессия ММП-7 отмечено при умеренной ПЭ $3,0 \pm 2,1$ нг/мл по сравнению с контрольной группой $1,6 \pm 0,71$ нг/мл ($p=0,0012014$). При тяжелом же течении ПЭ уровень ММП-7 был повышен почти в 4 раза, составляя при этом $5,8 \pm 2,2$ нг/мл.

Заключение. В настоящем исследовании мы выявили повышенную экспрессию ММП-2 и -7 типов при ПЭ, а также установили взаимосвязь между увеличением уровня ММП и тяжелым течением ПЭ. Определение уровня ММП 2 и 7 типов при ПЭ можно использовать в качестве диагностического критерия тяжести течения ПЭ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014; 124 (4): 771–81.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тяжелые формы преэклампсии как проявление тромботической микроангиопатии. *Акушерство и гинекология.* 2017; 4: 21–6.
3. Ходжаева З.С., Коган Е.А., Клименченко Н.И. и др. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2015; 1: 12–7.
4. Palei AC, Granger JP, Tanus-Santos JE. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Curr Drug Targets.* 2013; 14 (3): 325–34.
5. Стрижак А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М. и др. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2018; 12 (2): 55–61..

Таблица. Клинико-анамнестические данные пациенток с преэклампсией и контрольной группы

Показатели	Преэклампсия ($n=61$)		Контрольная группа ($n=31$)
	Умеренная ($n=30$)	Тяжелая ($n=31$)	
Возраст, лет	$29,3 \pm 6,9$	$33,1 \pm 4,8$	$29,3 \pm 4,6$
Беременность	$1,6 \pm 1,4$	$2,7 \pm 1,5$	$1,3 \pm 0,6$
Паритет	$1,2 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,6$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$139,3 \pm 13,7$	$155,6 \pm 22,7$	$116,2 \pm 9,5$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$91,2 \pm 8,3$	$95,3 \pm 9,9$	$73,1 \pm 4,5$
Гестационный срок при рождении, недели	$36,3 \pm 4,3$	$33,1 \pm 3,9$	$37,7 \pm 3,4$
Вес ребенка, г	$1937,0 \pm 835,3$	$3208,3 \pm 774,0$	$3210 \pm 310,2$
Оценка состояния детей по шкале Апгар на 5 мин, балл	$8,1 \pm 0,7$	$6,2 \pm 2,6$	$8,8 \pm 0,4$
ММП-2, нг/мл	$332,5 \pm 99,5$	$499,0 \pm 215,9$	$257,1 \pm 123,4$
ММП-7, нг/мл	$3,0 \pm 2,1$	$5,8 \pm 2,2$	$1,6 \pm 0,71$

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

С.М. ИБРАГИМОВА, Е.В. ТИМОХИНА, А.Н. СТРИЖАКОВ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия, ул. Трубецкая, 8

E-mail: Safiya333@inbox.ru

Введение. Одной из важнейших проблем современного акушерства является преэклампсия (ПЭ), она обуславливает высокую материнскую и перинатальную смертность, а также в результате преэклампсии снижается качество здоровья новорожденных [1]. Точную патофизиологию ПЭ еще предстоит выяснить. Тем не менее общепризнано, что в развитии ПЭ играют роль нарушение инвазии трофобласта, недостаточная гестационная перестройка спиральных артерий, плацентарная ишемия, материнские факторы, нарушение кровообращения и иммунологическая адаптация к беременности. В зависимости от патогенеза ПЭ может возникать на ранних сроках беременности с нарушением плацентации и с ограничением роста плода («плацентарная ПЭ») или на поздних сроках беременности без ограничения роста плода («материнская ПЭ») [2]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) проявляют протеолитическую активность, связанную с эффективностью инвазии трофобласта в стенку матки [3], а также являются важными регуляторами ремоделирования сосудов и матки [4], и нарушение регуляции этих ферментов связано с ПЭ [3].

Цель. определить уровни ММП-2 и ММП-7 при ранней и поздней ПЭ.

Материалы и методы. Пациентка с ПЭ ($n=61$) ранней ($n=30$) и поздней ($n=31$) степени. Определение уровня ММП-2, -7 проведено в плазме крови иммуноферментным анализом (ИФА). Контрольную группу составили женщины с физиологическим течением беременности и родов ($n=31$). Достоверность (значение p) рассчитана по U-критерию Манна–Уитни (www.statca.com).

Результаты и их обсуждение. Клинико-анамнестические характеристики исследуемой популяции представлены в таблице. Уровень ММП-2 при ПЭ в плазме крови составил $417,1 \pm 187,4$ нг/мл, в контрольной группе –

$257,1 \pm 123,4$ нг/мл ($p=0,00052616$). При ранней ПЭ отмечается достоверное повышение уровня ММП-2 до $440,27 \pm 141,42$ нг/мл по сравнению с контрольной группой $272,81 \pm 123,32$ нг/мл ($p=0,00063855$). При поздней ПЭ уровень ММП-2 – $394,81 \pm 223,41$ нг/мл, в контрольной группе – $242,38 \pm 125,80$ нг/мл, достоверно не отличались в обеих группах ($p=0,081413$). Достоверно не отличался уровень ММП-7 в группе ранней ПЭ, составил $3,45 \pm 2,60$ нг/мл по сравнению с контрольной группой $1,60 \pm 0,85$ нг/мл ($p=0,041389$). Повышенная экспрессия ММП-7 отмечена при поздней ПЭ $5,41 \pm 2,19$ нг/мл по сравнению с контрольной группой – $1,62 \pm 0,58$ нг/мл ($p=0,00000002$).

Заключение. В настоящем исследовании мы выявили повышенную экспрессию ММП-2 и -7 при ПЭ. При ранней ПЭ мы выявили повышенную экспрессию ММП-2, а при ПЭ с поздним началом – повышение уровня ММП-7 почти в 4 раза. Повышенная экспрессия ММП может отражать ишемические нарушения и сосудистую эндотелиальную дисфункцию при беременности, осложненной ПЭ, или представлять собой попытку компенсировать изменения, наблюдаемые при ПЭ. Точное определение потенциальной роли ММП при ПЭ требует дальнейшего изучения с применением большей группы пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Э.К. Айламазян, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1200 с.
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010; 376: 631–644.
3. Espino Y Sosa S, Flores-Pliego A, Espejel-Núñez A, et al., New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia, Int J Mol Sci. 2017;18(7).
4. Chen J, Khalil RA, Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia, Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;148:87–165.

Таблица. Клинико-анамнестические данные пациенток с преэклампсией и контрольной группы

	Ранняя ПЭ ($n=30$)	Поздняя ПЭ ($n=31$)	Контроль ($n=31$)
Возраст, лет	$32,1 \pm 6,8$	$31,7 \pm 5,3$	$29,3 \pm 4,6$
Беременность	$2,2 \pm 1,4$	$2,3 \pm 1,5$	$1,3 \pm 0,67$
Паритет	$1,6 \pm 0,84$	$1,5 \pm 0,85$	$1,2 \pm 0,63$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$145 \pm 16,4$	$153,0 \pm 24,9$	$116,2 \pm 9,5$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$93 \pm 9,4$	95 ± 10	$73,1 \pm 4,5$
Гестационный срок при рождении, недели	$30,6 \pm 2,5$	$37,5 \pm 1,7$	$37,7 \pm 3,4$
Вес ребенка, г	$1633,3 \pm 655,9$	$2840 \pm 768,6$	$3210 \pm 310,2$
Оценка состояния детей по шкале Апгар на 5 мин, балл	$6,4 \pm 1,27$	$7,9 \pm 0,86$	$8,8 \pm 0,42$

ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА 24–33 НЕДЕЛИ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Ю.А. ИВАНЕНКОВА, Г.Н. КУЗЬМЕНКО, Н.В. ХАРЛАМОВА, Е.А. МАТВЕЕВА, С.Б. НАЗАРОВ

ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, г. Иваново, ул. Победы, 20

E-mail: uliaivanenkova70987@gmail.com

Введение. Изучению влияния преэклампсии у матери на развитие плода посвящено много исследований [1]. Особенности изменений гематологических параметров и феррокинетики у недоношенных новорожденных этой группы детей в раннем неонатальном периоде важны для диагностики и ранней коррекции патологических изменений [2].

Цель — изучить особенности эритроцитарных показателей и отдельных параметров феррокинетики в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных гестационного возраста 24–33 недели с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении от матерей с преэклампсией.

Материалы и методы. Обследованы 117 недоношенных новорожденных (гестационного возраста 24–33 недели включительно) массой тела при рождении менее 1500 г. В 1-ю группу вошли 24 недоношенных от матерей с преэклампсией. Во 2-ю группу вошли 93 ребенка от матерей, чья беременность не былаотягощена преэклампсией. Выполнялось исследование показателей гемограммы и ретикулоцитограммы венозной крови на 3–5 сутки жизни на гематологическом анализаторе ADVIA 2120I и биохимический анализ уровня растворимого свободного рецептора трансферрина (STfr). Статистический анализ данных выполняли с помощью методов непараметрической статистики. Данные представлены в формате медиана (Me), интерквартильный размах (Q25%, Q75%).

Результаты. В группе детей от матерей с преэклампсией 45,8% недоношенных родились с ЭНМТ, во второй группе — 46,2 %. Крайне тяжелое состояние при рождении было у 4,1% недоношенных 1-й группы и у 20,4% новорожденных 2-й группы ($p>0,05$). По гестационному возрасту группы также достоверно не отличались. Все дети в раннем неонатальном периоде получали респираторную поддержку: новорожденным от матерей с преэклампсией в 20,8% потребовалась традици-

онная ИВЛ, остальные дети получали респираторную терапию методом nCPAP, во 2-й группе на ИВЛ находились 23,6%, респираторную терапию методом nCPAP получали 76,4% недоношенных ($p>0,05$). Препараты сурфактанта получили 37,5% детей 1-й группы, во 2-й группе — 44,1% новорожденных. Выявлено, что в первой группе достоверное большее число эритроцитов $4,33 \times 10^6/\text{мл}$ [3,93; 4,83], уровня гемоглобина 16,30 г/л [14,70; 17,50] и гематокрита 47,20 [42,60; 51,40], чем во 2-й группе $3,82 \times 10^6/\text{мл}$ [3,33; 4,40] ($p=0,000$); 14,75 г/л [12,60; 16,35] ($p=0,007$); 42,55 [37,50; 48,25] ($p=0,003$) соответственно. Абсолютное и относительное количество ретикулоцитов было достоверно ниже у новорожденных 1-й группы ($p=0,005$) по сравнению с недоношенными 2-й группы. Полученные данные подтверждают, что новорожденные от матерей с преэклампсией имеют склонность к полицитемии на фоне внутриутробной гипоксии и постнатального снижения ретикулоцитопоеза. Также нами было выявлено, что уровень STfr в 1-й группе был достоверно выше (2,67 нмоль/л [2,53; 2,69]), чем во 2-й группе (2,42 нмоль/л [1,49; 3,20]), $p=0,005$. Это может свидетельствовать о снижении доступности железа в раннем неонатальном периоде у детей, рожденных от матерей с преэклампсией.

Выводы. У недоношенных новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией в раннем неонатальном периоде, установлено более высокое содержание эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, снижение уровня ретикулоцитов на фоне повышенных уровней растворимого свободного рецептора трансферрина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marins LR, Anizelli LB, Romanowski MD, Sarquis AL. How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019; 32 (7): 1205–1212.
2. Okoye HC, Eweputanna LI, Korubo KI, Ejele OA. Effects of maternal hypertension on the neonatal haemogram in southern Nigeria: A case-control study. *Malawi Medical Journal*. 2016; 28 (4): 174–178.

СИСТЕМНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ СТРЕСС-ОТВЕТ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ПИЩЕВОДЕ

Е.В. ИНВИЯЕВА¹, И.А. ТАРАСОВА², К.А. БУНЯТЯН³, А.А. ШЕСТАКОВ³

¹ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

E-mail: e_inviyaeva@oparina4.ru

Введение. Использование видеоэндоскопических методик при выполнении различных операций в последние годы становится все более популярным за счет менее выраженной хирургической травмы, лучшей интраоперационной визуализации, меньшей кровопотери и лучшего косметического эффекта. При выполнении же субтотальной резекции пищевода (СРП) с одномоментной пластикой эти преимущества не столь очевидны.

Целью данного исследования стало изучение выраженности хирургического стресс-ответа при выполнении субтотальной резекции пищевода с использованием открытых и видеоэндоскопических методик.

Материалы и методы. Проведено сравнительное проспективное нерандомизированное исследование показателей метаболического, воспалительного и цитокинового статуса пациентов с доброкачественными и злокачественными заболеваниями пищевода, которым была выполнена субтотальная резекция пищевода с одномоментной эзофагопластикой. В исследование вошли 26 пациентов, которые были разделены на две группы: 13 пациентам была выполнена торакоскопическая СРП (ТСРП), в том числе 2 – с лапароскопически-ассистированной эзофагопластикой. В группу сравнения вошли 13 пациентов после «открытых» операций (ОСРП), из них 8 была выполнена СРП из 3 доступов с проведением торакотомии, 5 – трансиатальная СРП. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, вариантам эзофагопластики и длительности оперативного вмешательства. Всем пациентам проводилось исследование уровней гликемии и С-реактивного белка в предоперационном периоде, в 1-е и 5-е сутки после операции. Измерялись концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10), а также их соотношение (IL-6/IL-10) в предоперационном периоде, в 1-е и 5-е сутки после операции.

Результаты. Средние предоперационные уровни цитокинов и глюкозы были одинаковыми в обеих группах. При этом уровень IL-6 был выше нормальных значений у пациентов в обеих группах и статистически достоверно, $p=0,047$ и $p=0,011$ соответственно. Среди всех пациентов отмечено увеличение уровня IL-10 в 1-е сутки после операции по сравнению с дооперационными: с 4,3 (2,6;5,4) до 5,7 (3,8;8,3) в группе ТСРП и с 3,4 (2,1;5,2) до 7,2 (2,2;13,2) в группе ОСРП, $p=0,126$ и $p=0,086$ соответственно. В группе ОСРП также

отмечено увеличение уровня IL-6 с 4,1 (2,95;5,92) до 15,5 (6,9;104,7), $p=0,008$, что было статистически достоверно, в то время как в группе ТСРП данный показатель практически не изменился (5,3 (1,3;6,7) и 5,8 (2,5;10,5), $p=0,077$). Уровень IL-6 в 1-е сутки после операции был достоверно ниже в группе ТСРП по сравнению с ОСРП, $p=0,030$. В 1-е послеоперационные сутки в обеих группах получено статистически значимое увеличение уровня гликемии (до 6,1 (5,3;6,5) и 7,5 (6,1;11,7) ммоль/л соответственно), но в группе ТСРП это увеличение было статистически менее выраженным, $p=0,0047$. При проведении корреляционного анализа показателей цитокинового и метаболического статуса получена значимая корреляция между типом оперативного вмешательства (торакопического или открытого) и послеоперационными уровнями гликемии ($n=25$, $r=0,520$, $p=0,006$) и IL-6 ($n=25$, $r=0,449$, $p=0,041$). Получена сильная корреляционная связь между уровнем послеоперационной гликемии и уровнем IL-8 ($n=25$, $r=0,446$, $p=0,029$), уровнями IL-6 и IL-8, измеренными в 1-е сутки ($n=25$, $r=0,594$, $p=0,005$). В нашем исследовании у всех пациентов отмечены изменения в цитокиновом статусе в послеоперационном периоде, что характеризует высокую травматичность СРП. Также продемонстрировано, что использование видеоэндоскопических методик позволяет снизить выраженность послеоперационной гипергликемии, что подтверждено и при корреляционном анализе ($n=25$, $r=0,520$, $p=0,006$), и может оказать положительное влияние на результаты лечения пациентов. Изменение уровня цитокинов является основой системной воспалительной реакции в ответ на повреждение. Наибольшее значение имеют так называемые провоспалительные цитокины – IL-6 и IL-8, а также соотношение про- и противовоспалительных цитокинов (IL-6/IL-10). IL-6 является основным медиатором острой фазы повреждения и его плазменная концентрация коррелирует с объемом выполненного оперативного вмешательства.

Заключение. Субтотальная резекция пищевода является травматичной операцией и сопровождается значительными изменениями в метаболическом, иммунном и цитокиновом статусе. Применение же малоинвазивных технологий позволяет уменьшить выраженность индуцированного операцией стресс-ответа и послеоперационной гипергликемии.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

А.К. КЕБУРИЯ, В.В. МУРАВЬЕВА, В.Ю. СМОЛЬНИКОВА, Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: tati-keburiya@yandex.ru

Актуальность. Последние исследования показали, что в организме человека такие биотопы, как полость матки и плацента, ранее считавшиеся стерильными, могут быть колонизированы своей микрофлорой. Нарушение микрофлоры полости матки является одной из причин снижения частоты имплантации эмбриона в программах ВРТ.

Цель исследования: оценить влияние микробиоты матки на успешность имплантации эмбриона у женщин в программах ВРТ.

Материал и методы. В исследование включено 80 пациенток с бесплодием: I группа — 50 пациенток с переносом эмбриона в цикле стимуляции; II группа — 30 пациенток с переносом в криоцикле. Средний возраст женщин составил $\pm 31,4$ лет. Проведено культуральное исследование микрофлоры наружных стенок эмбриокатетера, извлеченного из полости матки после переноса эмбриона.

Результаты. Установлено, что в I и II группах женщин полость матки была стерильной в 12,0 и 13,3% случаев соответственно. Выделенная микрофлора в группах сравнения представлена монокультурами (у 28% женщин в I группе и у 30% — во II) и ассоциациями микроорганизмов (60% и 56,6% соответственно). Наиболее представленной частью микробиоты были лактобациллы, частота выделения которых составила соответственно 78 и 66,6%, причем в 26% в I группе и 20% во II эти микроорганизмы присутствовали в монокультуре, в 14 и 13,3% — в ассоциации друг с другом, а в 38% и 20% соответственно — в ассоциации с УПМ. В 13,3% случаев во II группе лактобациллы выделяли в ассоциациях с бифидобактериями и УПМ. Второй по частоте встречаемости составляющей микробиоты были УПМ: в I группе — у 48% женщин и во II — у 40%. В монокультуре УПМ соответственно выделяли у 2 и 3,3% женщин, ассоциации только УПМ — у 8 и 6,6% женщин и ассоциации УПМ с лактобациллами и бифидобактериями соответственно — у 38 и 29,9% женщин. УПМ у пациенток I группы почти вдвое чаще, в сравнении со II группой, ассоциировались с лактобациллами (38 и 20% соответственно). Бифидобактерии достоверно чаще выявляли у пациенток II группы (2 и 23,3% соответственно).

У пациенток I группы выделено 28 видов микроорганизмов. Беременность в I группе наступила у 20 женщин (40%). Доминировавшая микрофлора — лактобациллы (у 85% женщин): *L. jensenii*

(40%), *L. crispatus* (35%). Среди УПМ (50%) наиболее часто встречавшиеся виды: *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (по 20%) и *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*) (15%). У женщин с отсутствием беременности (60%) частота выделения лактобацилл ниже, чем у женщин с наступившей беременностью (73,3%), но преобладали также *L. jensenii* (53,3%) и *L. crispatus* (26,6%). В составе УПМ (46,6%) наиболее часто встречались *G. vaginalis* (10%) и факультативно-анаэробные микроорганизмы: *S. anginosus* (10%), *Staphylococcus haemolyticus* (6,6%). Обращает на себя внимание обнаружение редко выделяемого из половых органов вида *Haemophilus influenzae* (3,3%) и *Actinomyces sp.* (6,6%).

У женщин II группы обнаружено 19 видов микроорганизмов. Беременность в этой группе наступила у 13 женщин (43,3%). Доминировавшая микрофлора — лактобациллы (у 69,2% женщин): *L. jensenii* (46,2%), *L. crispatus* (23%). Среди УПМ (38,5%) наиболее часто встречались факультативные анаэробы: *Escherichia coli* (15,4%) и *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) (15,4%). У женщин с отсутствием беременности (56,7%) частота выделения лактобацилл ниже, чем у женщин с наступившей беременностью (64,7%) с преобладанием также *L. jensenii* (41,2%) и *L. crispatus* (23,5%). В составе УПМ (41,2%) также наиболее часто выделяли факультативные анаэробы: *S. epidermidis* (17,6%) и *E. faecalis* (11,8%). Однако у 35,3% женщин обнаружены бифидобактерии и у 5,9% — *Actinomyces neuii*.

Заключение. Проведенное исследование показало, что из 33 забеременевших женщин наилучшие результаты имплантации отмечены при колонизации матки только лактобациллами (42,4%). При обсеменении матки УПМ в ассоциации с лактобациллами частота наступления беременности составила 36,4%, а при колонизации только УПМ — 9,1%. При отсутствии колонизации эндометрия беременность наступила в 9,1% случаев. Таким образом, присутствие лактобацилл в полости матки, по-видимому, увеличивает вероятность наступления беременности. В то же время высокая частота выделения бифидобактерий только у женщин с ненаступившей беременностью требует уточнения возможного влияния этих микроорганизмов на имплантационные процессы на большей популяции женщин.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА В ПОЗДНИЕ СРОКИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

М.М. КЛЫЧЕВА, С.Б. НАЗАРОВ, И.Г. ПОПОВА, Г.Н. КУЗЬМЕНКО, О.Г. СИТНИКОВА

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, г. Иваново, Россия, 153045, ул. Победы, 20

E-mail: maya.klycheva@yandex.ru

Цель работы. Исследовать особенности содержания компонентов системы оксида азота (эндотелиальная синтаза оксида азота, NO, цГМФ) у беременных женщин с физиологически протекающей беременностью в срок гестации 38–40 недель.

Материал и методы. Обследовано 20 практически здоровых небеременных и 50 женщин с физиологически протекающей беременностью в срок гестации 38–40 недель. Методом иммуноферментного анализа определяли в плазме крови уровень эндотелиальной синтазы оксида азота, цГМФ. Содержание суммарных нитратов и нитритов в сыворотке крови определяли путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия.

Результаты и обсуждение. В физиологической адаптации сосудов [1], в регуляции агрегации тромбоцитов при беременности принимает участие оксид азота [2]. По данным наших исследований, концентрация суммарных нитратов и нитритов у небеременных женщин в сыворотке крови составляет 74,5 мкмоль/л [63,5; 87,5]. У беременных женщин в конце беременности концентрация NO ниже и составляет 52,0 мкмоль/л [44,0; 62,0] ($p < 0,001$). Нами выявлено, что у небеременных женщин содержание e-NOS составляет 3,65 нг/мл [3,34–3,75], а у беременных – 2,44 нг/мл [1,90–3,20] ($p < 0,001$). Изучению роли регуляторных воздействий циклических нуклеотидов в

репродуктивной системе придается особое значение [3]. У небеременных женщин концентрация цГМФ составляет 0,69 пмоль/мл [0,56–0,74], а у беременных – 0,46 пмоль/мл [0,30–0,62] ($p < 0,001$). Полученные нами данные указывают на то, что при физиологическом течении беременности на сроке гестации 38–40 недель по сравнению с показателями небеременных женщин отмечается снижение атромбогенного потенциала эндотелия, о чем свидетельствует снижение уровня NO. Оксид азота является основным стимулятором образования цГМФ, поэтому в организме обследованных беременных женщин снижено количество цГМФ, что может иметь отношение к механизмам индукции родовой деятельности.

Выводы. Таким образом, у женщин с физиологически протекающей беременностью в поздние сроки гестации наблюдаются адаптивные изменения системы оксида азота, направленные на регуляцию физиологической гиперкоагуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vascular actions of relaxin: nitric oxide and beyond / C.H. Leo, M. Jelinic, H.H. Ng, S.A. Marshall et al. Br. J. Pharmacol. 2017; 174: 1002–1014.
2. The L-arginine-nitric oxide system regulates platelet aggregation in pregnancy / I. Neri, M. Marietta, F. Piccinini, A. Volpe et al. // J. Soc. Gynecol. Investig. 1998; 5(4): 192–196.
3. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Линде В.А. Циклазные системы и механизмы клеточной регуляции в плаценте. Успехи современного естествознания. 2014; 5: 94–101.

ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛИМФОЦИТОИММУНОТЕРАПИИ

А.В. КРЕЧЕТОВА, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, В.В. ВТОРУШИНА

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ,
Москва, Россия, 117997, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: k_l_v_@mail.ru

Введение. В мировой клинической практике лимфоцитоиммунотерапия (ЛИТ) применяется более 35 лет, однако нет единого мнения о показаниях к ее назначению и ее эффективности из-за разнообразия источников клеток для введения, дозы, кратности и способов их введения, показателей, используемых для контроля эффективности ЛИТ.

Целью данной работы было исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови женщин с идиопатическим привычным выкидышем (ИПВ) в прегравидарной подготовке с использованием ЛИТ и во время наступившей беременности.

Материалы и методы. 90 женщинам с ИПВ дважды в прегравидарной подготовке и дважды в I триместре гестации внутривенно вводили 50 млн лимфоцитов супруга. В контроле обследовано 28 фертильных женщин и 85 женщин с физиологическим течением беременности. Методом проточной цитометрии оценивали динамику субпопуляций Т-, В-, NK- и CD200⁺-лимфоцитов. Трег-клетки с внутриклеточной экспрессией FOXP3 определяли как субпопуляцию с фенотипом CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}-. Статистическую обработку данных производили с использованием Microsoft Office Excel 2007 и MedCalc12.

Результаты. После проведения ЛИТ беременность наступила у 90 (77,6%) женщин, была пролонгирована у 77 женщин (85,6%), при этом преждевременные роды были у 8 женщин (8,9%), 10 женщин потеряли беременность в I триместре. Показано, что содержание у женщин с ИПВ вне беременности лимфоцитов с фенотипом CD3-CD56⁺CD16⁺<12,2%

со специфичностью 66,7%, чувствительностью 83,3% (AUC 0,74, $p=0,017$) может служить критерием отказа от аллоиммунизации в прегравидарной подготовке, а содержание CD56⁺<10,3% (специфичность 100%, чувствительность 77,3%, AUC 0,93, $p<0,0001$), CD3-CD56⁺CD16⁺<5,8% (специфичность 90,5%, чувствительность 60%, AUC 0,79, $p=0,01$), CD3-CD16⁺<3,1% (специфичность 100%, чувствительность 100%, AUC 1,0, $p<0,0001$), CD200⁺<8,9% (специфичность 95,5%, чувствительность 66,7%, AUC 0,85, $p<0,0005$), CD3-CD8⁺<3,4% (специфичность 72,2%, чувствительность 83,3%, AUC 0,79, $p<0,0015$) – критерием отказа от ЛИТ в I триместре. Содержание в 12 недель Трег 7,5% с чувствительностью 100% и специфичностью 61,5% (AUC 0,81, $p<0,002$) прогнозирует развитие осложнений, которые могут потребовать досрочного родоразрешения. Нормализация субпопуляционного состава пациентов в 12 недель указывает на вероятность пролонгирования беременности до доношенного срока.

Заключение. Полученные данные являются основой персонализированного подхода к назначению аллоиммунизации, определяемого особенностями клеточного звена иммунитета пациенток с ИПВ.

список литературы

1. Кречетова Л.В., Тетруашвили Н.К., Вторушина В.В. и др. Особенности фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с идиопатическим привычным выкидышем в зависимости от исхода беременности на фоне иммуноцитотерапии. Акушерство и гинекология. 2017; 7: 52–60.
2. Кречетова Л.В., Тетруашвили Н.К., Вторушина В.В. и др. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови в первом триместре беременности у женщин с привычным выкидышем на фоне проведения иммуноцитотерапии. Акушерство и гинекология. 2015; 6: 59–66.

РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ГИПОПЛАСТИЧЕСКОМ ВАРИАНТЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

И.А. КРУГЛОВА¹, О.С. ЗИНОВЬЕВА^{2,3}, Т.С. КАЧАЛИНА³,
Т.М. МОТОВИЛОВА³, С.В. ЗИНОВЬЕВ³, О.В. УТКИН^{3,4}, С.С. КУЗНЕЦОВ^{2,3}

¹ГБУЗ НО «Городская больница 35», Н. Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «НОКБ им Н.А. Семашко», Н. Новгород, Россия

³ГББОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Н. Новгород, Россия

⁴ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной, Н. Новгород, Россия

e-mail: irisha-kruglova@yandex.ru

Наиболее частой причиной бесплодия является хронический эндометрит (ХЭ), который неизбежно приводит к морфофункциональной недостаточности эндометрия и дистрофическим изменениям ткани с формированием «тонкого эндометрия». Традиционная антибактериальная и гормональная терапия неэффективна и не имеет четких показаний к применению. В этой связи на первый план выходит поиск новых методов диагностики эндометриопатии, результаты применения которых позволяют назначать адекватную патогенетическую терапию с целью улучшения репродуктивного здоровья, в том числе, с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [1].

В результате повреждения эндометрия при ХЭ нарушается циклическая трансформация и рецептивность эндометрия, что приводит к формированию неполноценного «окна имплантации». Изменяется соотношение стероидных рецепторов, снижается восприимчивость к эндогенным гормонам, что влечет за собой нарушение пролиферативной активности на фоне хронического воспаления и часто заканчивается истончением эндометрия.

Морфологическое исследование эндометрия является основополагающим в постановке диагноза. При этом возникает одна из основных проблем, связанная с тем, что для исследования необходим материал, получаемый в результате выскабливания стенок полости матки. Эта манипуляция является инвазивной, имеет отрицательные последствия, обусловленные механической травмой слизистой, разрушением рецепторного аппарата и сосудистого русла, активацией воспаления. Менее агрессивной является биопсия эндометрия с помощью аспирационной кюретки Pipelle или мануального вакуумного аспиратора Irapas MVA Plus.

В норме экспрессия гормонов зависит от фазы менструального цикла. Ключевыми являются циклические изменения в экспрессии стероидных гормонов. Так, выраженная экспрессия эстрогеновых рецепторов приходится на среднюю и позднюю стадию фазы пролиферации, а в отношении прогестероновых рецепторов на среднюю, позднюю фазы пролиферации, а также на ранние стадии фазы секреции. Следует отметить, что динамика таких изменений в рецепторах к эстрогену опе-

режает таковую в прогестероновых рецепторах на одну стадию в каждой фазе менструального цикла.

Известно, что при хроническом эндометрите более чем в 2 раза повышается экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону в ядрах клеток железистого эпителия по сравнению с нормальным эндометрием, где доминирует экспрессия прогестероновых рецепторов. Соотношение стероидных рецепторов (эстроген/прогестерон) в эндометрии при ХЭ составляет 0,97, в нормальном эндометрии — 1,42 [2–5]. Приведенные данные описывают общую картину рецепторных нарушений при ХЭ. Сведений, касающихся подобных нарушений в случае наиболее распространенного гипопластического варианта ХЭ, недостаточно.

Пролиферативная активность эндометрия оценивается по экспрессии Ki-67, которая детектируется практически во всех фазах митотического цикла и отражает величину пролиферативного пула. В нативном эндометрии отмечается снижение процессов пролиферации в его функциональном слое. При ХЭ возрастает митотическая активность клеток эпителия желез и клеток стромы эндометрия на фоне увеличения экспрессии Ki-67. Научно доказано повышение экспрессии Ki-67 при смешанном и гиперпластическом вариантах ХЭ, однако практически отсутствуют данные об экспрессии Ki-67 при гипопластическом варианте [3, 5].

Целью исследования явилась оценка уровня экспрессии рецепторов к стероидным гормонам и пролиферативной активности эндометрия у пациентов с гипопластическим вариантом ХЭ.

Методы исследования: проведен анализ биоматериала от 130 пациенток с бесплодием, по результатам которого сформированы четыре группы: №1 — 80 пациенток с тонким эндометрием на фоне ХЭ; №2 — 20 пациенток с тонким эндометрием без ХЭ; №3 — 20 пациенток с нормальным эндометрием на фоне ХЭ; №4 — 10 пациенток с нормальным эндометрием без ХЭ. Забор материала для морфологической диагностики проводился при помощи аспирационной кюретки Pipelle в среднюю и позднюю фазу пролиферации (7–11 день менструального цикла). Толщина эндометрия оценивалась с помощью ультразвукового исследования на аппарате Siemens Acuson S2000. С помощью

тест-системы «Биочип», включающей в себя набор флуоресцентно меченных антител к эстрогеновым, прогестероновым рецепторам и белку Ki-67, проводилась морфологическая оценка рецепторного статуса образцов и их пролиферативной активности. Подсчет числа положительных клеток выполнен в процентах на 100 клеток. Визуализация результатов флуоресцентной иммуноцитохимии выполнена на микроскопах Leica DM1000 (Leica, Германия), Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия).

В качестве референтного применялся метод иммуногистохимии.

Результаты. В анализируемых группах результаты распределились следующим образом.

№ 1: в рамках оценки рецепторного статуса преобладала экспрессия эстрогеновых рецепторов ($38,6 \pm 3,7$) над прогестероновыми ($35,5 \pm 3,4$), $ER\alpha/PRG = 1,07$. Уровень пролиферативной активности составил 2,21%.

№ 2: как и в первой группе, экспрессия эстрогеновых рецепторов ($63 \pm 1,2$) доминировала над прогестероновыми ($60 \pm 4,1$), $ER\alpha/PRG = 1,05$. При этом уровень пролиферативной активности был значительно ниже и составил 1,8%.

№ 3: так же, как и в двух предыдущих группах, наблюдалось повышение экспрессии эстрогеновых рецепторов ($44 \pm 3,3$) над прогестероновыми ($39,3 \pm 2,8$), $ER\alpha/PRG = 1,08$, а уровень пролиферативной активности был выше, чем в первой и во второй группах и составил 3,1%.

№ 4: сохранялась общая закономерность, заключающаяся в более высоком уровне экспрессии эстрогеновых рецепторов ($57 \pm 4,4$) по сравнению с прогестероновыми ($55 \pm 4,2$), $ER\alpha/PRG = 1,03$. Уровень пролиферативной активности соответствовал таковому во второй группе и составил 1,9%.

Проведенный анализ показал, что в группах пациенток с ХЭ (№1 и №3) по сравнению с группами пациенток без ХЭ (№2 и №4) наблюдалось снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов в 1,6 и 1,3 раза и прогестероновых рецепторов в 1,7 и 1,4 раза соответственно как в гипопластическом, так и нативном эндометрии. Экспрессия Ki-67 в группах №1 и №3 превышает таковую в группах №2 и №4 в 1,3 раза при гипопластическом варианте ХЭ и в 1,6 раза в случае эндометрия нормальной толщины.

При сопоставлении полученных результатов с данными иммуногистохимического исследования совпадение составило 96,7%.

Выводы. Гипопластический вариант ХЭ характеризуется снижением экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, а наличие хронического воспаления еще более усугубляет данную картину. Уровень пролиферативной активности, базирующийся на экспрессии Ki-67, прямо зависит от состояния эндометрия и снижается по мере уменьшения его толщины. При этом экспрессия Ki-67 обратно пропорциональна экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, т.е. снижение экспрессии последних сопровождается повышением уровня Ki-67.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афан А.И. Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Гинекология. 2014; 5: 78–83.
2. Блесманович А.Е., Алехина А.Г. Хронический эндометрит как причина бесплодия. Молодой ученый. 2016; 22 (1): 1–3.
3. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2015; 4 (36): 124–136.
4. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. Fertil. Steril. 2011; 3 (95): 1156–1158.
5. McQueen D.B. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. Fertil. Steril. 2014; 4 (101): 1026–1030.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПАРАХ МАТЬ–НОВОРОЖДЕННЫЙ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ ИЗЛИТИИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Е.Е. КУЗНЕЦОВА¹, Е.А. БОКЕРИЯ¹, Е.В. ГРОШЕВА¹, С.Н. ЩЕРБО^{2,3}, О.С. КОЛОБОВА^{4,5}

¹Институт неонатологии и педиатрии, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, ул. Академика Опарина, 4

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

³ООО «ДИАСАН», Москва, ул. Островитянова, 1

⁴Всероссийский НИИ сельскохозяйственной биотехнологии Россельхозакадемии

⁵ЗАО «СИНТОЛ», Москва, ул. Тимирязевская, 42

E-mail: kuznetsovakate@gmail.com

Введение. Цитомегаловирус является одним из значимых вирусов в этиологии врожденных инфекций. По данным литературы, ежегодно инфицируется от 1 до 7% серонегативных женщин репродуктивного возраста. При этом частота врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных составляет от 0,2 до 0,64%. Роль цитомегаловируса в развитии перинатальной патологии обусловлена способностью вируса проникать через плаценту и вызывать поражение ЦНС и внутренних органов.

Цель. Определить частоту выявления маркеров цитомегаловирусной инфекции в парах мать–новорожденный при преждевременном излитии околоплодных вод.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных исследования околоплодных вод беременных женщин с осложненным течением беременности в виде преждевременного разрыва плодных оболочек, а также крови и мочи их новорожденных детей методом real-time PCR. Обследование проводилось в лабораториях «Диасан» и «Синтол».

У матерей проводился забор околоплодных вод при поступлении в приемное отделение ГКБ №8 в случае нарушения целостности плодного пузыря. У новорожденных детей проводился анализ пуповинной крови, а также анализ крови и мочи на 21 сутки жизни.

Все дети родились недоношенными (с гестационным возрастом 22–35 недель) и после рождения поступили в отделение реанимации новорожденных ГКБ №8, где производился забор пуповинной крови. При наличии клинических изменений и при лабораторном подтверждении ЦМВ в биологических средах у новорожденного ребенка проводилась противовирусная терапия. В дальнейшем эти дети потребовали лечения и выхаживания в отделении патологии новорожденных второго этапа ГКБ №8, где производился забор крови и мочи на 21 сутки жизни.

Результаты. Была обследована 21 пара: беременные с преждевременным разрывом плодных оболочек и их новорожденные.

У 6 женщин из 21 (28,6%) в околоплодных водах была обнаружена ДНК цитомегаловируса. У четырех матерей (19%) в околоплодных водах количество вирусной ДНК было 10^3 – 10^4 копий/мл, их дети были инфицированы (положительные результаты обследования в 1-е и/или 21-е сутки жизни) и имели клинические проявле-

ния цитомегаловирусной инфекции (гепатоспленомегалия, затяжная желтуха, тромбоцитопения, петехиальная сыпь).

У одной беременной (4,8%) в околоплодных водах количество ДНК цитомегаловируса не превышало 102 копий/мл, ребенок, рожденный этой женщиной, не был инфицирован (отрицательные результаты обследования на 1-е и 21-е сутки жизни) и не имел клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции.

У 1 ребенка, рожденного женщиной (4,8%), в околоплодных водах которой была выявлена ДНК цитомегаловируса в количестве 102 копий в крови и моче, был обнаружен цитомегаловирус в возрасте 21 суток жизни. Следует отметить, что у этого ребенка отмечались клинические проявления цитомегаловирусной инфекции (кожно-геморрагический синдром, перивентрикулярная лейкомаляция, неонатальные судороги, синдром холестаза).

Выводы

1. Нельзя исключить, что причиной разрыва плодных оболочек может являться цитомегаловирус или же усугублять причины, вызывающие данную патологию, что подтверждено у 31,8% беременных женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек.

2. У 83% новорожденных у матерей с выявленной ДНК цитомегаловируса в околоплодных водах отмечались клинические проявления врожденной цитомегаловирусной инфекции.

3. Целесообразно проводить исследования околоплодных вод при преждевременном разрыве плодных оболочек для выявления вирусной ДНК ЦМВ.

4. При обнаружении в околоплодных водах ДНК цитомегаловируса у беременной, необходимо проводить динамический контроль биологических сред ребенка (крови и мочи) с целью исключения более поздней реализации цитомегаловирусной инфекции у ребенка.

список литературы

1. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev. 2013; 26: 86–102.
2. Nigro G. Maternal-fetal cytomegalovirus infection: From diagnosis to therapy. J. Matern. Neonatal Med. 2009; 22: 169–174.

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ НОВОЙ НОМЕНКЛАТУРЫ УСЛУГ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТДЕЛЯЕМОГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

С.В. КУЛЕШОВА¹, Л.В. ЗОРИНА¹, А.Д. МУХАРАЕВА¹, Л.О. МИНУШКИНА^{1,2}

¹ФГБУ «Поликлиника 2» Управления делами Президента Российской Федерации,
Москва, Россия, 119146, 2-я Фрунзенская улица, 4

²ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента
Российской Федерации, Москва, Россия, 121359, ул. Маршала Тимошенко, 19, с.1А

E-mail: svkul@list.ru

Введение Врачи клинично-диагностической лаборатории ФГБУ «Поликлиника №2» УДПРФ долгие годы оценивали по запросу клиницистов «мазок на флору и степень чистоты». В частности, в Приказе Минздрава России от 01.11.2012 N 572н (ред. от 11.06.2015) есть указание на выполнение «мазка на флору и степень чистоты». Приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572н (ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» обязывает в ряде случаев, кроме мазка на флору и степень чистоты, проводить «Микроскопическое исследование влагалищных мазков», а иногда — «Микроскопическое исследование влагалищного отделяемого на кандиды» и «Паразитологическое исследование влагалищного отделяемого на трофозоиты трихомонад». Отсутствие в номенклатуре медицинских услуг, утвержденной Приказом МЗ РФ от 13 октября 2017 года № 804н, услуг с такими названиями позволило нам ввести в учреждении услугу «Микроскопическое исследование мазка (с описанием количества лейкоцитов, морфологии флоры, трихомонад, элементов гриба, гонококков)». Введение данной услуги позволяет выполнять задачи, поставленные во всех вышеуказанных услугах, уменьшить количество бумажных направлений и отчетных документов, а главное отвечать на вопрос: «есть или нет воспаление». Количество нейтрофилов в окрашенном мазке возможно подсчитать пока только при световой микроскопии.

Цель. Целью данной работы было оценить возможность и целесообразность замены нескольких общеклинических микроскопических тестов на новую лабораторную услугу.

Материалы и методы. В 2018 г. лаборатория выполнила 7208 микроскопических исследований мазков отделяемого урогенитального тракта с описанием количества лейкоцитов, морфологии микробиоты, трихомонад, элементов гриба, гонококков. Материал предоставлялся акушерами-гинекологами, окрашивался в лаборатории и микроскопировался врачами КДЛ на микроскопе AXIOLAB (Австрия).

Результаты. Из выполненных анализов 1782 оказались с патологическими результатами. Патология составила 25% от общего числа тестов. Из патологических результатов 1568 (88%) пришлось на увеличенное количество лейкоцитов как показатель воспаления. Элементы гриба, морфологически сходного с грибами рода *Candida*, при микроскопическом исследовании отделяемого обнаруживались в 1072 (60%) анализах. Коккобациллярная флора как показатель бактериального вагиноза — одного из дисбиозов влагалища — обнаруживалась в 825 случаев, что составило 46% от общего числа патологий. Случаи воспаления наблюдались при обнаружении элементов гриба, на фоне бактериального вагиноза и в 18% случаев без патологических микроскопических находок. Все случаи обнаружения грибов и дисбиоза при микроскопическом исследовании получили свое подтверждение при дальнейших микробиологических и/или молекулярно-биологических исследованиях, назначенных врачами-специалистами. Случаев обнаружения при микроскопии мазков гонококков и трихомонад не было, не выделялись эти возбудители и другими лабораторными методами.

Выводы. Анализ выполненных исследований, совпадение результатов микроскопии с современными лабораторными методами, позволяют признать уход от «степени чистоты влагалища» правильным. Микроскопическое исследование необходимо проводить во всех случаях диагностики инфекций репродуктивных органов. Введение новой услуги позволяет выполнять задачи, поставленные клиницистами, отвечать на вопрос: «есть или нет воспаление» и по возможности указать возбудителя. Для повышения достоверности диагностики, особенно при наличии вирусной или внутриклеточной инфекции, необходимо ориентироваться не на визуальную оценку количества морфологически разнообразной микробиоты, а на данные современных методов амплификации нуклеиновых кислот и/или микробиологический посев с видовой идентификацией и чувствительностью к антибиотикам.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ЛЕКТИНОВ, РАСПОЗНАЮЩИХ И СВЯЗЫВАЮЩИХ ГЛИКОКОНЬЮГАТЫ, В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ И НЕОНАТОЛОГИИ: УСИЛЕНИЕ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

М.В. ЛАХТИН¹, В.М. ЛАХТИН¹, С.С. АФАНАСЬЕВ¹, А.Л. БАЙРАКОВА¹,
В.А. АЛЕШКИН¹, М.С. АФАНАСЬЕВ², В.Ф. КОРСУН³

¹Московский научно-исследовательский институт им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
125212, Москва, Россия, ул. Адмирала Макарова, 10

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России,
119435, Москва, Россия, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2

³Российский университет дружбы народов, 101000, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, 6

E-mail: lakhtinv@yandex.ru

Мукозальный иммунитет отражает многообразие защиты организма на уровне организации и функционирования слизистой как мукозального органа (МО), включающего тракты открытых полостей, в том числе урогенитальных и кишечных. В рамках представлений о суперорганизме, когда достигается баланс с микроорганизмами индигенной микрофлоры, вклад микробиоценозов (МБЦ) в организацию и функционирование биотопов здорового МО оценивается как значительный, а пробиотический компартмент организованных МБЦ — как средство профилактического и терапевтического воздействия не только на условно-патогенный компартмент, но и на весь организм. Пробиотические бактерии, в особенности лактобациллы и бифидобактерии, рассматриваются как важные составляющие МО, обеспечивающие здоровые взаимоотношения МБЦ и слизистых матери и ребенка, особенно в раннем возрасте, когда слабо выражен, формируется антительный иммунитет. Пробиотические микроорганизмы участвуют в функционировании пробиотических метаболитных осей слизистых, выстраиваемых в интерактоме организма.

Нами изолированы и охарактеризованы пробиотические лектины (ПЛ; способны распознавать и связывать полимерные поливалентные имитирующие муцины гликоконъюгаты [ГК, www.lectinity.com]) культур пробиотических штаммов лактобацилл и бифидобактерий (ПЛЛ и ПЛБ) слизистой кишечного тракта человека. ПЛ характеризовались как имитирующие пробиотики эффекторы (с опережающим пробиотические клетки действием, защищающим и поддерживающим клетки-проду-

центы); антимикробным действием (а.м.д.) против стафилококков (*S.aureus*) и кандид (*C.albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.tropicalis*); ранним а.м.д. (2–3-й дни культивирования суспензий) и пролонгированным (до трех месяцев в культурах на твердых средах); сходным с ГК, синергичным с ними влиянием на миграцию внутрибрюшинных макрофагов, в зависимости от типа ГК (Man-ГК, GalNAc-ГК или L-Fuc-ГК); синергичным межлектиновым а.м.д. (между кислыми [к] и щелочными [щ] ПЛЛ, кПЛБ и щПЛБ, кПЛЛ и щПЛБ, кПЛБ и щПЛЛ, щПЛБ и связывающими GalNAc-ГК фитолектинами лапчатки и звездчатки); синергичным с антибиотиками действием; независимостью от присутствия антибиотиков и действия других антимикробных факторов; потенциалом L-Fuc-ГК-защиты и пребиотического влияния в отношении рода бифидобактерий (их консорциумов); синергичной атакой ПЛБ и ПЛЛ на индикаторные патогены-мишени при цервикагинальных болезнях.

В целом результаты указывают на широкие перспективы применения ПЛ (ПЛЛ и ПЛБ) в репродуктивной медицине и неонатологии, системах мать—ребенок и мать—плод.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Консорциумные и штаммовые пробиотические лектиновые системы мукозального иммунитета против мукозальных инфекций и опухолей: потенциал влияния на микробиоценозы посредством про/синбиотиков. Проблемы научной мысли. 2018; 7 (12): 25–44.
2. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Байракова А.Л., Алешкин В.А., Афанасьев М.С. Кандидные маркеры болезней урогенитальных биотопов: реактивность к лектинам пробиотиков. Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3 (1): 49–53.

ПЕРСПЕКТИВЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО АНАЛИЗА С4В, С4А И С1-ИНГИБИТОРА В ПРОГНОСТИКЕ РИСКА И ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ МАТЕРИ И РЕБЕНКА

М.В. ЛАХТИН, В.М. ЛАХТИН, С.С. АНДИНА, В.А. АЛЕШКИН, С.С. АФАНАСЬЕВ

Московский научно-исследовательский институт им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,
125212, Москва, Россия, ул. Адмирала Макарова, 10

E-mail: lakhtinv@yandex.ru

Гликопротеины крови участвуют в коммуникационных сборках, модулирующих функциональную активность комплексов. **Цель:** на основе собственных данных суммировать потенциал функционального анализа изотипов С4В и С4А, С1-ингибитора крови в мониторинге врожденного иммунитета, прогностике и диагностике болезней.

Методы. Использовали собственные методы функционального твердофазного (в микропанели и на блоте) иммуноферментного (пероксидазного) цветного и хемилюминесцентного в живом изображении в системе BioChem System, UVP) анализа (ФТИФА) С4В, С4А и С1-ингибитора сыворотки крови здоровых доноров и пациентов. Белок окрашивали посредством SYPRO Protein Blot Stain (Bio-Rad Lab).

Результаты. 1. Разработаны варианты микропанельного ФТИФА изотипов (одновременное определение С4В и С4А), С1-ингибитора. Предложенный алгоритм оценки дефицитов функционально активных компонентов комплемента применен в прогностике и диагностике болезней язв желудка и двенадцатиперстной кишки, системной красной волчанки, фосфолипидного синдрома, ревматоидного артрита, отеков и других. Взаимодействие изотипов с гликоконъюгатами (ГК: агрегированным IgG, ЛПС) проходило по типу лектин-ГК-распознавания. Выявлено функциональное сходство изотипов с WGA и РНА — фитолектинами с противоопухолевым действием. 2. Разработаны хемилюминесцентные варианты ФТИФА изотипов и их субизотипов (до 5–7 форм в изотипе) на блоте в новой — сборочной диагностико-прогностической рI-области на блоте после изоэлектрофокусирования сыворотки (0,3–7 мкл) в полиакриламидном геле в градиенте рН 3–5. Описано контролируемое десиалирование сывороток, повышающее диагностический потенциал. Высокогликозилированный С1-ингибитор обнаруживался в области рI-форм С4В, что указывало на кофункционирование ингибитора и субизотипов С4В. Количественный ФТИФА на блоте позволял ранжировать сыворотки пациентов по абсолютным значениям С4, С4В, С4А; выявлять полные дефициты С4 (С4А+С4В), С4В или С4А; группировать сыворотки с относительно небольшими дефицитами С4 с преимущественным содержанием С4В или С4А, что важно для установления тенденций риска болезней. 3. Результаты ФТИФА соотношения их частичных дефицитов С4В и С4А в микропанели и на блоте подтверждали друг друга.

Выводы. 1. Результаты указывают на перспективы ФТИФА С4В, С4А и С1-ингибитора сывороток и пуповинной крови в прогностике и диагностике болезней. 2. Перспективно рассмотрение (суб)изотипов и их комплексов как распознающих гликопаттерны потенциальных терапевтических белков. 3. Открыта перспектива каскадного типирования субизотипов с помощью антител и ГК (www.lectinity.com) для расширения возможностей и повышения чувствительности прогностики и диагностики болезней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С. Система комплемента — коммуникатор иммунитета человека. Materials XI conference “Modern European Science — 2015”. Т. 8. Biological sciences. Sheffield. Science and education LTD. С. 59–67. ISBN 978-966-8736-05-6
2. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Визуальные паттерны субизотипов С4А и С4В компонента С4 системы комплемента человека в диагностике системных аутоиммунных и инфекционных болезней. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2015; 5: 88–93.
3. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Андина С.С. Новые перспективы лектинов в ревматологии. Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2018. Сб. тезисов / Под ред. акад. РАН Мазурова В.И. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. С. 122–123.
4. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Новые представления о системных лектинах для медицины и биотехнологии. Сб. мат-лов V Всерос. НПК «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицину и фармацию» (30 ноября 2018, г. Электрогорск, Московская обл.). Орехово-Зуево: Редакционный отдел ГГТУ, 2018. С. 112–114.

АДИПОКИНЫ И БЕЛКИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Е.А. МАКАРОВА², Н.А. ТЕРЕХИНА¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Министерства
здравоохранения РФ

²ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье»

E-mail: makarova_803@mail.ru

В России у каждой третьей женщины репродуктивного возраста выявляется ожирение или избыточная масса тела, что серьезно осложняет течение беременности и родов [1]. Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган. Установлено влияние ожирения при беременности на содержание витамина D₃, статус адипокинов [2, 3]. С увеличением количества жировой ткани в организме увеличивается дисбаланс адипокинов. Выявлена взаимосвязь между развитием инсулинорезистентности в адипоцитах и гиперферритинемией [4].

Цель работы. Оценить содержание адипокинов и белков обмена железа в сыворотке крови беременных с ожирением.

Материалы и методы. Исследование осуществлялось на базе клиники ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский Университет им. ак. Е.А.Вагнера» МЗ РФ. В исследование включены 88 беременных с нарушением жирового обмена, установленным по индексу массы тела (ИМТ более 25 кг/м²) в сроке беременности 9–11 недель (медиана 10 недель), которые составили основную группу. В группу сравнения вошли 120 здоровых беременных женщин в I триместре с нормальной массой тела. Всем пациенткам в основной группе проводился расчет коэффициента К – отношение окружности талии к окружности бедер в сантиметрах. При К менее 0,8 был выставлен диагноз гиноидного типа ожирения, при К более 0,8 – андройдного типа ожирения. Содержание адипонектина, лептина и трансферрина в сыворотке крови определяли методом ELISA на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 «Униплан». Уровень сывороточного ферритина определяли на автоматическом ИФА-анализаторе Alisei Q. S. (SEAC, Италия) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Критериями исключения были уровень гемоглобина менее 110 г/л и наличие у пациентки клинической формы железодефицитной анемии.

Результаты. Содержание лептина в сыворотке крови беременных с ожирением в 4 раза было выше ($60,5 \pm 0,44$ нг/мл), чем у беременных с нормальной массой тела ($15,6 \pm 0,23$ нг/мл). В сыворотке крови беременных с ожирением по андройдному типу содержание лептина было выше, чем в остальных группах ($71,5 \pm 0,28$ нг/мл). При этом содержание адипонектина с увеличением количества жировой ткани снижалось.

Самое низкое содержание адипонектина выявлено у беременных с андройдным типом ожирения ($6,17 \pm 0,09$ нг/мл). Содержание трансферрина в сыворотке крови беременных с ожирением достоверно было ниже ($291 \pm 35,1$ мг/дл), чем в группе сравнения ($385,5 \pm 22,0$ мг/дл). Не выявлено достоверных отличий в содержании этого белка в крови беременных при делении на подгруппы по типу ожирения. Ферритин находился в пределах нормы у беременных с ожирением и составил $23,61 \pm 0,25$ нг/мл. При определении ферритина в группе женщин с андройдным типом ожирения выявлено двукратное повышение данного белка ($53,48 \pm 0,66$ нг/мл), относительно группы женщин с гиноидным типом ожирения. Влияние железа на инсулинорезистентность включает в себя изменение эндокринной функции жировой ткани и секреции адипокинов. В нашем исследовании содержание ферритина в сыворотке крови беременных с ожирением коррелировало с лептином и находилось в обратной корреляционной зависимости с адипонектином. Все это свидетельствует о потере защитных антиатерогенных свойств адипонектина, а низкий его уровень предшествует инсулинорезистентности. К III триместру беременности у пациенток только из группы андройдного ожирения в 14,8 % случаях развился гестационный сахарный диабет.

Таким образом, у беременных с андройдным типом ожирения выявлены более значимые изменения показателей адипокинов: повышение лептина и снижение адипонектина. В группе женщин с ожирением выявлен дисбаланс белков обмена железа: в сыворотке крови снижено содержание трансферрина, а у беременных с андройдным типом ожирения повышено содержание ферритина, что способствует формированию инсулинорезистентности и развитию гестационного сахарного диабета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голикова Т.П., Дурандин Ю.М. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2009; 2: 12–14.
2. Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М. Статус адипокинов в сыворотке крови беременных с ожирением. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (9): 61–62.
3. Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М. Влияние ожирения на содержание витамина D в сыворотке крови беременных. Медицинский алфавит. 2017; 2 (21): 37–39.
4. Green A, Basile R, Rumberger JM. Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. Metabolism. 2006; 55: 1042–1045.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

А.И. МАЛЫШКИНА^{1,2}, А.О. НАЗАРОВА², Л.В. КУЛИДА¹,
А.А. КОЗЫРИНА¹, С.Б. НАЗАРОВ¹, Д.В. СМИРНОВА²

¹ФГБУ «ИВНИИ Мид им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, Иваново, ул. Победы, 20

²ФГБОУ «ИВГМА» МЗ РФ, кафедра акушерства и гинекологии, медицинской генетики, Иваново, Шереметьевский пр., 8

E-mail: sergey@nazarov.ws

Введение. Ежегодно в мире рождается 15 млн недоношенных детей, что является не только медицинской, но и социальной проблемой. В большинстве стран мира наблюдается тенденция увеличения частоты преждевременных родов. Недостаточность знаний о патогенезе преждевременных родов приводит в значительной степени к эмпирическому и неэффективному лечению. Выявление патоморфологических изменений в плаценте как связующем звене функциональной системы «мать-плацента-плод» может иметь важное диагностическое значение для установления причины преждевременных родов.

Цель исследования. Установить патоморфологические особенности плацент у женщин с преждевременными родами.

Материалы и методы. Проведено патоморфологическое исследование плацент у 55 женщин с преждевременными родами, включающее макроскопическое описание, органомерию и обзорную гистологию.

Результаты. Патоморфологическое исследование плацент у женщин с преждевременными родами до 32 недель гестации выявило гипоплазию плацент с дефицитом массы более 30% в сочетании с хроническим крупноочаговым лимфоплазмочитарным виллузитом и поствоспалительной гиповаскуляризацией с нарушением дифференци-

ровки сосудисто-стромального компонента ворсин на фоне несформированных компенсаторных реакций. Следует отметить, что нарушения процессов плацентации в виде гипоплазии плацент II (11,8%) и III (17,6%) степени выявлены только у женщин с преждевременными родами до 32 недель. Хронический виллузит при преждевременных родах до 32 недель в половине случаев сочетался с острым диффузным хориоамнионитом и проявлениями третьей стадии фетального воспалительного ответа в виде крупноочагового сосудисто-стромального фуникулита. При этом в амниохорионе, в сосудах и строме пуповины определялась нейтрофильная инфильтрация. Характерными патоморфологическими изменениями в плацентах при преждевременных родах после 32 недель беременности были хронические нарушения материнского и плодового кровообращения с компенсаторной гиперплазией терминальных ворсин, капилляров и синцитиокапиллярных мембран в них.

Заключение. Разработка индивидуальных программ реабилитации женщин с преждевременными родами в анамнезе должна проводиться с учетом имеющихся патоморфологических изменений в плаценте, что позволит повысить эффективность проведения прегравидарной подготовки последующей беременности.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

И.Н. МАСЛЕННИКОВА², Е.А. БОКЕРИЯ¹, И.А. КАЗАНЦЕВА¹, Т.Ю. ИВАНЕЦ¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, ул. Академика Опарина, 4

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

E-mail: imaslennnikova@gmail.com

В настоящее время в кардиологии для диагностики сердечной недостаточности (СН) у взрослого населения широко используется определение NT-proBNP. У новорожденных детей и детей первого года жизни на данный момент имеется недостаточно данных, определяющих информативность NT-proBNP. Выявление связи между уровнем данного маркера в крови и сердечной недостаточностью у новорожденных может иметь большую клиническую значимость.

С января по июль 2018 года в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей №2 ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ было проведено исследование уровня NT-proBNP в сыворотке крови доношенных новорожденных детей (гестационный возраст 38–40 недель) с врожденными пороками сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты, общий артериальный ствол, атриовентрикулярный канал). Критерием включения в основную группу ($n=41$) являлось наличие недостаточности кровообращения I и IIА степени. Группу сравнения ($n=18$) составили новорожденные дети с врожденными пороками сердца без клинических признаков недостаточности кровообращения. В зависимости от суток жизни новорожденных, на которые была диагностирована СН, анализ полученных данных проводился в раннем неонатальном периоде (периоде острой адаптации к внеутробному типу кровообращения, с 2 по 7 с.ж.) и позднем неонатальном периоде (8–28 с.ж.). Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови определялась методом электрохемилуминесценции на иммунохимическом анализаторе cobas e411 (Hitachi, Япония).

Согласно полученным результатам, значительно более высокие концентрации NT-proBNP при первичном измерении были выявлены в основной группе у детей с НК ($p=0,01$) по сравнению с группой сравнения. Также в основной группе была выделена подгруппа детей ($n=6$) с синдромом персистирующей легочной гипертензии, где показатели концентрации NT-proBNP превышали таковые как в группе сравнения, так и референсные значения (A. Nir, A. Lindinger. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatrics Cardiology*. 2009; 30: 3–8) более чем в 3,5 раза (медиана 25321 пг/мл).

С помощью метода множественной линейной регрессии было установлено, что концентрация NT-proBNP значимо зависит от наличия у ребенка ПЛГ и СН, при этом оба этих фактора вносят свой вклад в повышение уровня данного маркера.

Следует отметить, что в группе сравнения отмечалось стойкое снижение уровня NT-proBNP после 7 с.ж., что соответствовало окончанию периода адаптации сердечно-сосудистой системы и закрытию фетальных коммуникаций.

При оценке уровня NT-proBNP в динамике у новорожденных детей с недостаточностью кровообращения, получавших терапию, было выявлено значимое его снижение при уменьшении симптомов НК.

Полученные данные свидетельствуют о том, что NT-proBNP может являться маркером недостаточности кровообращения у новорожденных детей. Более того, определение уровня данного пептида в динамике позволяет оценить эффективность проводимой терапии. Для принятия окончательного решения об использовании NT-proBNP в качестве предиктора сердечной недостаточности у новорожденных детей требуется продолжение исследования.

АУТОИММУННЫЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ

И.В. МЕНЖИНСКАЯ, Л.В. ВАНЬКО

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия, 117997, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: i_menzinskaya@oparina4.ru

Аутоиммунные нарушения наблюдаются у 20% женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ), при этом антифосфолипидные антитела (аФЛ) являются одними из наиболее частых аутоиммунных этиологических факторов ПНБ [1]. Кроме волчаночного антикоагулянта (ВА), антител (IgM, IgG) к кардиолипину (КЛ) и β_2 -гликопротеину-I (β_2 -ГП-I), отнесенных к лабораторным критериям антифосфолипидного синдрома (АФС), у женщин с ПНБ определяются антитела другой специфичности к фосфолипидам, фосфолипидсвязывающим протеинам и их комплексам. Продолжается поиск новых эффективных диагностических маркеров АФС.

В научной литературе имеются сообщения о повышенном образовании антител к гонадотропным и половым стероидным гормонам у женщин с нарушениями репродуктивной функции [2]. В связи со способностью высокоаффинных антител к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) нейтрализовать биологическую активность гормона, эти антитела рассматриваются как возможная причина самопроизвольной потери беременности и неудач в программах ЭКО. В настоящее время каждое тестирование применяется для выявления гиперчувствительности к прогестерону (ПГ) у женщин с ПНБ. С помощью иммуноферментного анализа показано образование поликлональных антител к ПГ у женщин с предменструальным синдромом.

Цель исследования: определить диагностическую значимость аФЛ и антител к ХГЧ и ПГ для ПНБ на ранних сроках и их прогностическое значение для акушерских осложнений.

Материал и методы. В исследование были включены 452 женщины с ПНБ в возрасте от 20 до 40 лет, 275 женщин вне беременности и 177 беременных. Группу сравнения составили 272 здоровые женщины, из них 88 беременных с физиологическим течением беременности. Иммунологические методы включали исследование спектра аФЛ в сыворотке (плазме) крови с использованием иммуноферментных наборов (ORGENTEC Diagnostika, AESKU. DIAGNOSTICS, Германия) для количественного определения антител (IgM, IgG) к КЛ, фосфатидилсерину (ФС), фосфатидилэтаноламину (ФЭ), β_2 -ГП-I, аннексину А5 (Ан А5), протромбину (ПТ) и комплексу ФС/ПТ. Определение антител к ХГЧ и ПГ проводили с помощью непрямого твердофазного ИФА, как описано в [3, 4].

Для оценки диагностического и прогностического значения антител проводили ROC-анализ и расчет отношения шансов (OR).

Результаты исследования. У женщин с ПНБ на ранних сроках ($n=90$) вне беременности определялся широкий спектр аФЛ классов М и G. Кроме антител к КЛ, β_2 -ГП-I и ВА, с высокой частотой выявлялись антитела к Ан А5, ФЭ и комплексу ФС/ПТ (у 20,9–25,3% женщин). Данные антитела были обнаружены у 42% пациенток, серонегативных на лабораторные критерии АФС. Повышенные уровни аФЛ определялись у женщин с ПНБ в 4,6–9,5 раза чаще, чем у здоровых женщин без потерь беременности ($n=104$). Антитела к β_2 -ГП-I и Ан А5 класса G являлись независимыми факторами риска ПНБ на ранних сроках и имели высокую диагностическую значимость для данной патологии (AUC 0,710 и 0,746; $p<0,0001$). Включение антител к Ан А5 в комбинацию антител к КЛ и β_2 -ГП-I повышало ее диагностическую значимость для АФС (AUC 0,806; $p<0,0001$).

Вне беременности у женщин с ПНБ на ранних сроках ($n=184$) определялись антитела к ХГЧ и ПГ классов G, М и А в 5–15 раз и в 4–8 раз чаще, чем у здоровых женщин ($n=172$). Антитела к ХГЧ и ПГ классов G и А имели более высокую диагностическую значимость для ПНБ (AUC 0,801 и 0,774; 0,726 и 0,751), чем антитела класса М (AUC 0,665 и 0,621) ($p<0,0001$). При наличии антител к ХГЧ и ПГ класса G и А отмечался высокий риск развития ПНБ на ранних сроках (OR 15,7 и 12,1; 9,1 и 4,8; $p<0,0001$).

Во время беременности у женщин с ПНБ при высоком уровне аХГЧ более 30 Ед/мл ($n=56$) чаще диагностировались угрожающий выкидыш в I триместре (у 53,6%), плацентарная недостаточность (у 57,1%) и хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (у 64,3%), чем при низком уровне антител ($n=32$), соответственно у 25%, 28,1%, 37,5% ($p<0,05$), при этом вероятность развития данных осложнений была выше в 2,9–3,5 раза ($p<0,05$). Тогда как при высоком уровне антител к ПГ ($n=52$) риск развития гипоплазии хориона в I триместре был выше в 17,5 раза, чем при низком уровне аПГ ($n=37$).

Таким образом, ПНБ на ранних сроках характеризуется широким спектром аФЛ, включающим антитела к Ан А5, ФЭ и комплексу ФС/ПТ, определение

которых повышает эффективность диагностики АФС. Наибольшую диагностическую значимость для ПНБ имеют антитела к $\beta 2$ -ГП-I и Ан А5 класса G. Антитела к Ан А5 представляют перспективный диагностический маркер акушерского АФС. Антитела к ХГЧ и ПГ являются независимыми факторами риска ПНБ на ранних сроках и имеют высокую диагностическую значимость для данной патологии. Определение аФЛ и антител к гормонам у женщин на этапе подготовки или ранних сроках беременности позволяет уточнить патогенез ПНБ и прогнозировать течение и исход беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Santos TDS, Ieque AL, de Carvalho HC, Sell AM, Lonardoni MVC, Demarchi IG et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J. Reprod. Immunol.* 2017; 123: 78–87.
2. Менжинская И.В., Ванько Л.В. Ассоциация антител к гонадотропинам и женским половым гормонам с нарушениями репродуктивной функции. *Акушерство и гинекология.* 2017; 9: 20–27.
3. Менжинская И.В., Кашенцева М.М., Ванько Л.В., Сухих Г.Т. Иммунохимические свойства аутоантител к хорионическому гонадотропину у женщин с невынашиванием беременности. *Иммунология.* 2015; 36 (1): 30–35.
4. Менжинская И.В., Гладкова К.А., Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Антипрогестероновые антитела в клинике привычной потери беременности. *Иммунология.* 2008; 1: 34–37.

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НК-КЛЕТОК В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ

В.А. МИХАЙЛОВА, Д.О. БАЖЕНОВ, Е.В. ХОХЛОВА, З. САЛЛУМ, А.О. АГНАЕВА,
О.Н. БЕСПАЛОВА, А.М. ГЗГЗЯН, С.А. СЕЛЬКОВ, Д.И. СОКОЛОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.И. Отта», Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

E-mail: mva_spb@mail.ru

Введение. Известны лабораторные методы определения цитотоксической активности (ЦА) НК-клеток — с использованием клеток-мишеней K562 и по экспрессии лизосомального маркера CD107a. НК-клетки присутствуют в эндометрии и децидуальной оболочке. Функции НК-клеток матки и особенности взаимодействия НК-клеток и клеток трофобласта остаются малоизученными.

Целью работы явилась разработка и апробация метода оценки ЦА НК-клеток периферической крови в отношении клеток трофобласта в модели *in vitro*.

Материалы и методы. Обследованы здоровые небеременные женщины без предшествующих беременностей и с предшествующей одной или несколькими физиологически протекавшими беременностями, закончившимися родами в срок (фертильные), женщины с неосложненной (физиологической) беременностью на сроке 6–7 недель. НК-клетки получали из периферической крови, выделяя мононуклеары в градиенте плотности Histopaque®-1077 (Sigma Aldrich). Используя проточный сортировщик клеток FACSAra III (BD), также выделяли НК-клетки из пула мононуклеаров. Предварительно культивированные в присутствии 1% раствора HEPES и 10% ЭТС клетки трофобласта линии Jeg-3 обрабатывали раствором 4мкМ CFSE и помещали в 96-луночный планшет. В часть лунок с клетками трофобласта вносили мононуклеары периферической крови (соотношение эффектор:мишень 10:1) либо НК-клетки, выделенные из мононуклеарной фракции (соотношение эффектор:мишень 5:1). Центрифугировали планшеты 3 минуты, 100g и инкубировали клетки 4 ч. Затем оценивали количество нежизнеспособных клеток

трофобласта, обработанных раствором propidium iodide в конечной концентрации 0,01 мг/мл (Sigma Aldrich), на проточном цитофлюориметре FacsCantoII (B).

Результаты. Установлено, что НК-клетки периферической крови повышали гибель клеток трофобласта линии Jeg-3 как в случае добавления в составе мононуклеаров, так и в случае предварительного изолирования НК-клеток из мононуклеарной фракции ($p<0,001$). ЦА НК-клеток была выше после предварительной инкубации с IL-2 по сравнению с НК-клетками, не инкубированными с IL-2, во всех обследованных группах ($p<0,001$). У женщин с физиологической беременностью ЦА НК-клеток в составе мононуклеаров, предварительно культивированных с IL-2, была ниже, чем в случае НК-клеток, полученных от здоровых небеременных фертильных женщин при аналогичных условиях культивирования ($p<0,001$). Для изолированных из состава мононуклеаров НК-клеток женщин с физиологической беременностью не было выявлено различий с ЦА НК-клеток здоровых небеременных женщин. Различия ЦА НК-клеток у небеременных и беременных женщин, вероятно, являются следствием успешной имплантации при физиологической беременности. Различия ЦА НК-клеток в отношении клеток трофобласта в составе мононуклеаров и изолированно указывают на наличие дополнительного модулирования функции НК-клеток другими мононуклеарами.

Заключение. Использование цельной мононуклеарной фракции приближает используемую нами модельную систему к ситуации *in vivo*. Работа поддержана грантом НШ-2873.2018.7, Гос. заданием AAAA-A19-119021290116-1.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ *GARDNERELLA VAGINALIS* И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

В.В. МУРАВЬЕВА¹, А.Е. ДОННИКОВ¹, М.Ю. КИРИЛЛОВ², Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА¹,
Г.Р. БАЙРАМОВА¹, А.Б. ГОРДЕЕВ¹, Д.Ю. ТРОФИМОВ¹, Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, ул. Академика Опарина, 4

²ООО «ДНК-Технология», Москва

E-mail: v_muravieva@oparina4.ru

Бактериальный вагиноз (БВ) — одна из наиболее распространенных форм вагинальных дисбиозов у женщин репродуктивного возраста. *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*) — основной микроорганизм, который в 95% случаев встречается в вагинальном тракте женщин с БВ, но может быть и компонентом нормального биоценоза.

Цель. Оценить взаимосвязь между молекулярно-генетическими свойствами *G. vaginalis* и клиническим течением БВ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 64 женщины репродуктивного возраста с БВ: 31 — с рецидивирующим течением (I группа), 24 — с выраженными симптомами БВ (острый БВ) без рецидива заболевания в течение последнего года (II группа) и 9 женщин с бессимптомным течением БВ (III группа). Клиническая верификация диагноза БВ основывалась на критериях Amsel R. Лабораторная диагностика включала микроскопию вагинальных мазков, окрашенных по Граму, культуральное исследование и молекулярно-генетическое исследование методом Фемофлор. Для выделения *G. vaginalis* использовали агар Columbia с добавлением 5% бараньей крови (Bio-Rad, США) с последующим культивированием в условиях анаэробного бокса (Jouan, Франция). Идентифицировали *G. vaginalis* методом MALDI-TOF-MS на масс-спектрометре Autoflex III с программным обеспечением MALDI Biotyper версии 3.0 (Bruker Daltonics, Германия). Проведено молекулярное типирование всех изолятов по особенностям нуклеотидной последовательности района межгенного спейсера (ITS), расположенного между генами 16S- и 23S-rРНК, с помощью специально разработанной ПЦР тест-системы. Тест-система позволяет определить принадлежность к одному из трех риботипов. Кроме того, методом ПЦР определяли наличие гена, кодирующего сиалидазу.

Результаты. При 72 эпизодах БВ у 64 женщин выделено 77 изолятов *G. vaginalis*. Большинство изолятов (52/67,5%) относились к 1 риботипу, 23/29,9% — ко 2 и 2/2,6% — к 3 риботипу. У 31 паци-

ентки с рецидивирующим БВ (I группа) проведено исследование вагинального отделяемого в 39 эпизодах БВ. В 30 случаях поводом для посещения врача было обострение БВ, подтвержденное результатами клинко-лабораторного обследования. Все случаи рецидива БВ ассоциировались с 1 и 3 риботипами *G. vaginalis*. Доминирующим был 1 риботип *G. vaginalis*, выявленный в 29 из 30 эпизодов обострения БВ (96,7%), причем в 27 (90%) — как единственный и в двух (6,7%) — в сочетании со 2 риботипом. *G. vaginalis* 3 риботипа встречалась только в одном эпизоде рецидива БВ (3,3%). В 9 случаях визит к врачу был связан с плановым обследованием в соответствии с алгоритмом ведения женщин с рецидивирующим БВ. Пациентки не предъявляли каких-либо жалоб, клинически не отмечено манифестации заболевания. Однако по результатам комплексной микробиологической диагностики состояние вагинального микроценоза соответствовало критериям БВ или мезоценоза. Во всех 9 случаях (100%) выявлен только 2 риботип *G. vaginalis*.

От 24 пациенток II группы получено 27 изолятов *G. vaginalis*. Установлено, что у 23 из 24 (95,8%) женщин изоляты относились к 1 риботипу, выявленному у 20 (83,3%) женщин как единственный риботип, у 3 (12,5%) — в сочетании со 2 риботипом и у 1 женщины (4,2%) изолят относился к 3 риботипу.

У 9 женщин III группы женщин с бессимптомным течением БВ все изоляты *G. vaginalis* (100%) принадлежали ко 2 риботипу.

Установлено, что все изоляты *G. vaginalis* 1 и 3 риботипов обладали геном, кодирующим продукцию фермента сиалидазы, а у изолятов 2 риботипа этот ген не обнаружен.

Выводы. Молекулярное типирование *G. vaginalis* выявило у пациенток с БВ три риботипа. Изоляты 1 и 3 риботипов имели ген, кодирующий сиалидазу, и были выявлены у женщин с симптомами БВ. Риботип 2 ассоциировался с бессимптомным течением БВ, и у изолятов этого риботипа отсутствовал ген, кодирующий сиалидазу.

МИКРОБИОТА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ОТДЕЛЕНИЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА

Е.В. НАУМКИНА, Т.Н. СОКОЛОВА, О.А. АБРОСИМОВА,
И.И. КАЛИТИНА, Е.В. ПАХАЛКОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Омск, Россия, ул. Ленина, 12
Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городской клинический перинатальный центр»,
Омск, Россия, ул. Герцена, 69

E-mail: evn04@mail.ru

Проблема гнойно-септических инфекций (ГСИ) родильниц и новорожденных в связи со значительным техническим усложнением диагностических и лечебных манипуляций, неуклонным расширением показаний к антибиотикотерапии, следствием чего является формирование госпитальных штаммов микроорганизмов, остается актуальной для всей системы здравоохранения страны [1, 2].

Целью настоящего исследования явился анализ результатов микробиологического мониторинга в акушерских отделениях и отделении реанимации новорожденных второго этапа выхаживания.

Материалы и методы. В течение 3 лет было исследовано 7985 проб биоматериала от пациенток акушерских отделений БУЗОО ГКПЦ и 1578 образцов от новорожденных отделения реанимации второго этапа выхаживания.

Результаты. Среди микроорганизмов, выделенных у пациенток акушерского наблюдательного отделения, на 1-е место выступают микроорганизмы рода *Lactobacillus* (24,22%) и коагулазонегативные стафилококки (15,19%). На 2-м месте — *G.vaginalis* (13,07%), как правило, в ассоциации с облигатно-анаэробными микроорганизмами. Далее следуют энтерококки (11,61%) и *Candida* spp. (11,42%). *Enterobacteriaceae* составили 7,50%, *S.aureus* — 2,77%, *S.agalactiae* — 2,45%.

У пациенток физиологического отделения лактобациллы, а также *G.vaginalis* в ассоциации с облигатными анаэробами выделялись существенно реже (11,95% и 2,71%,); частота выделения *Candida* spp. находилась примерно на одном уровне — 13,84%. Доминировали же энтерококки (36,44%) и коагулазонегативные стафилококки (19,26%). Представители семейства *Enterobacteriaceae* встречались несколько реже (6,91%), однако спектр их более широкий: *K.pneumoniae* 0,90%, *C.freundii* 0,90%, *P.mirabilis* 0,90%, *E.coli* 4,21%.

Частота выделения метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) в обоих отделениях находилась примерно на одном уровне (25–29%), однако доля метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков составила

36% и 66% в наблюдательном и физиологическом отделениях соответственно. Та же тенденция прослеживается и в отношении грамотрицательных бактерий — продуцентами ESBL (β-лактамазы расширенного спектра) являлись около 20% штаммов энтеробактерий в наблюдательном отделении и более 50% в акушерском физиологическом отделении.

У новорожденных отделения реанимации второго этапа выхаживания наиболее часто выделялись коагулазонегативные стафилококки — 31%.

Золотистый стафилококк встречался в 6,5% образцов, энтерококки — в 22,1%, причем преобладал вид *E.faecium* (18,5%).

Энтеробактерии составили 16,2%, преимущественно *K.pneumoniae* (7,44%) и *E.coli* (6,3%). Относительно высокой была встречаемость дрожжеподобных грибов рода *Candida* — 10,9%. Стрептококки серогруппы В были выделены за анализируемый период у 0,8% детей; пневмококки — в 1,5% случаев; в одном случае был выделен гемолитический стрептококк серогруппы С и в одном случае — *H.influenzae*.

Доля MRSA среди выделенных штаммов *S.aureus* составила 36%, при этом отмечался высокий уровень резистентности и к препаратам других групп — аминогликозидам (56%), доксициклину (43%) и макролидам (56%). Еще выше процент метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков — от 78% у *S.epidermidis* до 100% у *S.haemolyticus*.

Распространенность продукции ESBL среди энтеробактерий составила от 59% у *E.coli* до 89% у штаммов *K.pneumoniae*. Среди штаммов синегнойной палочки 38% оказались резистентными к цефтазидиму и 33% — к цефепиму. 9,5% штаммов обладали также устойчивостью к карбапенемам.

Выводы. Выявлены существенные различия в качественном составе потенциальных возбудителей гнойно-септических инфекций по отделениям стационара. Более частая встречаемость потенциальных возбудителей ГСИ и распространенность среди них маркеров антибиотикорезистентности

в составе вагинальной микробиоты пациенток физиологического акушерского отделения определяет более высокий риск неэффективности стандартной антибиотикопрофилактики при плановых оперативных вмешательствах и возникновения гнойно-септических инфекций у данной категории пациенток и новорожденных. Это диктует необходимость рационального подхода к применению антибиотиков для санации половых путей на этапе амбулаторного наблюдения с контролем восстановления микробиоценоза к моменту родов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям / В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П. Зуева, О.В. Ковалишена, В.Л. Стасенко, А.В. Тутельян, И.В. Фельдблюм, В.В. Шкарин. Н. Новгород: Издательство «Ремедиум Приволжье», 2012. 84 с.
2. Романовская К.М. Значение микробиологических методов исследования в эпидемиологической диагностике гнойно-септических инфекций среди родильниц и новорожденных. Клиническая лабораторная диагностика. . 2003; 1 (20): 20–24.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ TLR8 В ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Н.В. НИЗЯЕВА, Н.А. САВЕЛЬЕВА, Э.Ю. АМИРАСЛАНОВ,
Н.А. ЛОМОВА, М.Н. НАГОВИЦЫНА, А.И. ЩЕГОЛЕВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия, 117997, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: Niziaeva@gmail.com

Преэклампсия (ПЭ) — мультисистемное патологическое состояние, клинически манифестирующее после 20-й недели беременности, критериями которого являются повышение артериального давления свыше 140/90 мм рт. ст. и протеинурия более 0,3 г в сутки [1]. Цель исследования: оценить экспрессию TLR8 в ворсинчатом и вневорсинчатом трофобласте плаценты при ранней и поздней преэклампсии. Исследование было выполнено на образцах плаценты от женщин репродуктивного возраста, на сроке 27–39 недель гестации, подвергнутых оперативному родоразрешению, из которых у 12 пациенток диагностировали раннюю преэклампсию (РПЭ) (с клинической манифестацией до 34 недель гестации), у 8 беременных — позднюю преэклампсию (ППЭ) (с клинической манифестацией после 34 недель гестации); группы сравнения составили 10 женщин: 5 — с неосложненным течением беременности доношенного срока гестации (НБ) (группа сравнения для поздней преэклампсии) и 5 — с преждевременными оперативными родами на сроке 28–33 недель гестации (группа сравнения для ранней преэклампсии — РК). На серийных парафиновых срезах толщиной 4 мкм было выполнено гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином). Посредством иммуноштейнера закрытого типа (Ventana; Roche, UK) с закрытым набором для детекции с применением первичных поликлональных антител к TLR8 (1:250; кат. номер GTX2120; GenTex) было проведено иммуногистохимическое исследование. Негативный и положительный контроль был поставлен в соответствии с фирмой-производителем. Продукт реакции визуализировался в виде коричневого окрашивания в мембране и цитоплазме клеток, интенсивность иммуногистохимической реакции оценивали в условных единицах при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа Nikon Eclipse с использованием программного обеспечения (NIS-Elements, Чехия). Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ SPSS Statistics for Windows v. 21, с использованием непараметрического метода статистического анализа — U-критерия Манна-Уитни. Различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,01$.

В результате исследования было выявлено наличие продуктов иммуногистохимической реакции в мембране и цитоплазме цито- и синцитиотрофобласта (СЦТ), синцитиальных почках (СП) (зон пролиферации трофобласта), децидуальных клетках, амниотическом эпителии, эндотелии, макрофагах (клетках Кашенко–Гофбауэра), а также клетках стромы ворсин. Нами было отмечено, что наибольшая экспрессия TLR8 отмечена в мембране и цитоплазме при РПЭ в СЦТ ($0,53 \pm 0,18$ и $0,55 \pm 0,25$), СП ($0,51 \pm 0,21$ и $0,55 \pm 0,23$) и вневорсинчатом трофобласте ($0,36 \pm 0,21$ и $0,36 \pm 0,22$) соответственно, что было значимо выше, чем во всех остальных исследуемых группах ($p < 0,01$). При этом в ворсинах плаценты доношенной беременности мембранное и цитоплазматическое окрашивание было минимальным: в СЦТ ($0,36 \pm 0,12$ и $0,26 \pm 0,07$) и СП ($0,36 \pm 0,08$ и $0,29 \pm 0,08$); во вневорсинчатом трофобласте ($0,13 \pm 0,05$ и $0,12 \pm 0,04$) соответственно ($p > 0,01$). Таким образом, наибольшее окрашивание TLR8 было отмечено в ворсинах плаценты при ранней преэклампсии, которая протекает клинически наиболее тяжело, в то время как при поздней преэклампсии она приближалась к доношенной беременности. При преэклампсии, особенно раннего течения, в наибольшей степени страдает трофобласт, с чем, вероятно, связана низкая недостаточная трансформация спиральных артерий. Кроме того, выраженные различия экспрессии TLR8 между поздней и ранней ПЭ позволяют говорить в пользу гипотезы, различных вариантов течения преэклампсии.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации №НШ-4566.2018.7. Договор № 075-02-2018-519.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dong X, Gou W, Li C, Wu M, Han Z, Li X, Chen Q. Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 8: 60–64. doi: 10.1016/j.preghy.2017.03.005
2. Низяева Н.В., Волкова Ю.С., Муллабаева С.М., Щеголев А.И. Методические основы изучения ткани плаценты и оптимизация режимов подготовки материала. *Акушерство и гинекология.* 2014; 8: 10–18.

RIG-1, МОЛЕКУЛА, СПОСОБСТВУЮЩАЯ АКТИВАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, СНИЖЕНА В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Н.В. НИЗЯЕВА, Н.А. ЛОМОВА, Э.Ю. АМИРАСЛАНОВ, Н.Е. КАН, М.Н. НАГОВИЦЫНА, А.И. ЩЕГОЛЕВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия, 117997, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: Niziaeva@gmail.com

В литературе активно обсуждается роль паттерн-распознающих рецепторов, обладающих свойством связывать консервативные структуры бактерий и вирусов, и их способность к перекрестному реагированию с молекулами, образующимися при повреждении тканей при ряде заболеваний, в том числе при преэклампсии (ПЭ) [1, 2, 3]. Важным представителем паттерн-распознающих рецепторов является RIG-I (от англ. retinoic acid-inducible gene 1) [1, 4].

Цель исследования. Оценить экспрессию RIG-1 в синцитиотрофобласте, эндотелии капилляров ворсин, а также в децидуальных клетках плаценты при ранней и поздней ПЭ.

Исследование было выполнено на 30 образцах плаценты, полученных от женщин на сроке 27–39 недель гестации, после оперативного родоразрешения. Все наблюдения были разделены на 4 группы: у 12 пациенток диагностировали раннюю преэклампсию (РПЭ), у 8 беременных – позднюю преэклампсию (ППЭ); группы сравнения для ранней и поздней преэклампсии составили 10 женщин: 5 пациенток – с преждевременными оперативными родами на сроке 28–33 недель гестации и 5 женщин – с неосложненным течением беременности доношенного срока гестации (НБ) – явились группами сравнения. Возраст женщин, страдающих преэклампсией, и групп сравнения составил 22–40 и 27–41 лет. На серийных парафиновых срезах толщиной 4 мкм было выполнено гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином). Посредством иммунофлуоресценции закрытого типа Ventana (Roche, UK) с закрытым набором для детекции с применением первичных поликлональных антител к RIG-1 (1:500; кат.номер GT85488; GenTex, USA) было проведено иммуногистохимическое исследование. Интенсивность иммуногистохимической реакции оценивали в условных единицах при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа Nikon Eclipse с использованием программного обеспечения (NIS-Elements, Чехия). Статистическая обработка полученных данных проведена в пакете программ SPSS statistics for Windows v. 21. Различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,01$. В результате исследования при морфологическом исследовании было отмечено, что продукты иммуногистохимической реакции обнаруживались в синцитиотрофобласте, эндотелии кровеносных сосудов, а также в мезенхимных клетках стромы в промежуточных, терминальных и стволовых ворсинах плаценты. Кроме того, RIG-1 экспрессировался в децидуальных клетках, клетках

инвазивного трофобласта, гладкомышечных клетках стенок сосудов стволовых ворсин, амниотическом эпителии, а также в синцитиальных почках (зонах пролиферации трофобласта). Нами было выявлено, что в синцитиотрофобласте наибольшая экспрессия RIG-1 присутствовала в группе НБ, что было значимо выше, чем во всех остальных исследуемых группах: на 47% чем в РК, на 52,9%, чем в РПЭ, и на 62,7%, чем в группе ППЭ ($p < 0,01$). В эндотелии капилляров ворсин установлен другой тип экспрессии: максимальная экспрессия определялась в группах ППЭ и НБ по сравнению с РК и РПЭ ($p < 0,01$). Наряду с этим RIG-1 является одной из важных сигнальных молекул в механизме активации стволовых клеток и регенерации тканей [5]. По данным литературы, RIG-1 участвует в формировании инфламмы, а дефицит RIG-1 связан со снижением активации стволовых клеток, а также с частичной потерей способности к дифференцировке и плюрипотентности клеток [5]. Выявленные нами изменения свидетельствуют о том, что для поддержания нормальной беременности необходим некий оптимальный уровень экспрессии RIG-1 в ткани плаценты. Таким образом, установленная закономерность позволяет сделать предположение, что для разных вариантов преэклампсии, вероятно, характерны сходные молекулярные механизмы, определяющие склонность к повышенному разрушению плаценты, прежде всего трофобласта, что может явиться причиной его нарушенной инвазии и неполной трансформации спиральных артерий матки.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации №НШ-4566.2018.7. Договор № 075-02-2018-519.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006; 124 (4): 783–801.
2. De Lorenzo G, Ferrari S, Cervone F, Okun E. Extracellular DAMPs in Plants and Mammals: Immunity, Tissue Damage and Repair. Trends Immunol. 2018; 39 (11): 937–950. doi: 10.1016/j.it.2018.09.006.
3. Nizyaeva NV, Kulikova GV, Nagovitsyna MN, Shchegolev AI. Peculiarities of the Expression of TLR4 and Inhibitor of TLR-Cascade Tollip in the Placenta in Early-and Late-Onset Preeclampsia. Bull Exp Biol Med. 2019. doi: 10.1007/s10517-019-04383-6.
4. Loo YM, Gale M Jr. Immune signaling by RIG-I-like receptors. Immunity. 2011; 4 (5): 680–92. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.003.
5. Linehan MM, Dickey TH, Molinari ES, Fitzgerald ME, Potapova O, Iwasaki A, Pyle AM. A minimal RNA ligand for potent RIG-I activation in living mice. Sci Adv. 2018; 4 (2). e1701854. doi: 10.1126/sciadv.1701854.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ СУТОК ЖИЗНИ С ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ ИНФЕКЦИОННОГО И НЕИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

И.В. НИКИТИНА¹, А.С. ЖУКОВА¹, Л.В. ВАНЬКО¹, В.В. ВТОРУШИНА¹, Н.К. МАТВЕЕВА¹,
Л.В. КРЕЧЕТОВА¹, А.Р. КИРТБАЯ¹, Е.Н. БАЛАШОВА¹, А.А. ЛЕНЮШКИНА¹,
О.А. КРОГ-ЙЕНСЕН¹, Д.С. КРЮЧКО², О.В. ИОНОВ¹, В.В. ЗУБКОВ¹, Д.Н. ДЕГТЯРЕВ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, ул. Академика Опарина, 4

²ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» Минздрава России, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 1

E-mail: i_nikitina@oparina4.ru

Введение. В настоящее время частота рождения недоношенных детей составляет около 5% в странах Европы, 9,62% в США и достигает 18% в некоторых странах Африки. Наиболее частыми патологическими процессами в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей являются дыхательные нарушения, которые могут свидетельствовать о манифестации раннего неонатального сепсиса (РНС), развитии врожденной пневмонии или тяжелого респираторного дистресс-синдрома (РДС). Неспецифические клинические симптомы, характерные для данных патологических состояний, создают трудности в их дифференциальной диагностике, особенно у глубоко недоношенных детей. Концентрация и баланс цитокинов в плазме крови во многом определяют направление, тяжесть и исход патологического процесса у новорожденных, в том числе у недоношенных детей.

Цель: сравнение уровня ростовых факторов, хемокинов, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в плазме периферической крови недоношенных новорожденных детей с дыхательными нарушениями различного генеза.

Материал и методы. В исследование были включены 63 недоношенных новорожденных ребенка с дыхательными нарушениями, обусловленными течением РНС, врожденной пневмонии, РДС и транзиторного тахипноэ (ТТН), проходивших лечение в ОРИТН в 2014–2017 гг. Исходя из гестационного возраста (ГВ), дети были разделены на две группы: 25–31 и 32–36 недель гестации. Исследовали уровень цитокинов в плазме периферической венозной крови, полученной в течение первых суток после рождения, мультиплексным методом на анализаторе Bioplex 200 (Bio-Rad, США) с использованием набора BioPlex Pro Human Cytokine 17-plex Assay (Bio-Rad, США). Оценивали содержание провоспалительных (IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17) и противовоспалительных (IL-4, IL-5, IL-10,

IL-13) цитокинов, хемокинов (IL-8, MCP-1, MIP-1 β) и ростовых факторов (IL-7, G-CSF, GM-CSF).

Результаты. У детей с ГВ менее 32 недель с врожденной пневмонией концентрация хемокинов IL-8 и MCP-1 выше по сравнению с детьми с РДС. У детей с РНС по сравнению с новорожденными с РДС – значимо выше концентрация IL-13, IFN γ , IL-12, IL-17, IL-1 β , TNF α , IL-8, MCP-1. Концентрация TNF α достоверно выше в плазме крови глубоко недоношенных новорожденных с РНС по сравнению с детьми с врожденной пневмонией. У новорожденных ГВ 32–36 недель с РДС концентрация IL-13 повышена по сравнению с детьми с ТТН. У новорожденных с врожденной пневмонией по сравнению с новорожденными, имеющими дыхательные нарушения неинфекционного генеза, статистически значимо повышены уровни IL-6 и G-CSF. Статистически значимых различий уровня цитокинов получено не было. В ходе проведенного исследования нами было отмечено, что у новорожденных с РДС по сравнению с недоношенными детьми с врожденной пневмонией наблюдается преимущественная противовоспалительная направленность иммунного ответа. Максимально выраженные различия в уровне продукции цитокинов были установлены у детей с РНС по сравнению с детьми с РДС, что свидетельствует об активации иммунных клеток в ответ на манифестацию инфекционного процесса. В группах детей с инфекционной патологией наблюдалось отсутствие корреляции между массой тела и длиной новорожденных, их ГВ и концентрацией цитокинов.

Выводы. Полученные данные об особенностях цитокинового профиля недоношенных новорожденных различного гестационного возраста с дыхательными нарушениями инфекционного и неинфекционного генеза могут быть использованы как в целях диагностики РНС и врожденной пневмонии, так и при проведении дифференциальной диагностики патологических состояний раннего неонатального периода.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВРТ

М.А. НИКОЛАЕВА, А.А. БАБАЯН, А.С. АРЕФЬЕВА, Т.В. ДОНЦОВА,
В.Ю. СМОЛЬНИКОВА, Е.А. КАЛИНИНА, А.В. КРЕЧЕТОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва,
ул. Академика Опарина, 4

E-mail: nikolaeva_ma@mail.ru

Несмотря на усовершенствование эмбрионального этапа программы ЭКО, позволяющего выбрать для переноса в полость матки эмбрионы высокого качества, результативность ЭКО остается достаточно низкой, что обусловлено нарушениями имплантации, частота которых, по разным данным, составляет от 50 до 70% от числа перенесенных эмбрионов [1]. Взаимодействие между эмбрионом и эндометрием, имплантация и последующее развитие плода обеспечивается сбалансированностью множества иммунных и эндокринных реакций.

Стандартный протокол проведения процедуры исключает контакт с семенной плазмой (жидким компонентом спермы) в цикле ЭКО, в то же время исследования, проведенные на экспериментальных животных, с очевидностью доказали ключевую роль семенной плазмы (СП) в иммунорегуляции имплантации. Данные об иммуномодулирующем потенциале СП, полученные на животных, стимулировали попытки введения СП в репродуктивный тракт женщины для повышения эффективности программ ВРТ, однако подтвердить положительное влияние СП на имплантацию человека не удалось [2].

Очевидно, что, в отличие от экспериментальных животных, состав СП у человека может варьировать под действием различных эндогенных и экзогенных факторов. Патологические изменения СП могут быть обусловлены урогенитальными заболеваниями, вредными воздействиями окружающей среды, несбалансированным питанием, курением, алкоголем. Наличие уникальной системы быстрого транспорта компонентов СП путем их облегченной диффузии из лимфатических и венозных сосудов в артериальную систему матки [3], может приводить к существенным изменениям иммунорегуляторных сигналов, нарушающим взаимодействие эмбриона и эндометрия.

Нами были получены результаты, впервые подтверждавшие возможность негативного влияния компонентов СП полового партнера на реализацию репродуктивной функции женщины в программе ЭКО [4, 5]. Было установлено, что в СП трети пациентов выявляется высокий уровень IL-18, и на фоне аппликации СП частота наступления беременности в этой группе составляла лишь 9,1%.

Выявленные закономерности являются теоретическим обоснованием разработки способов повышения эффективности программы ЭКО/ИКСИ. Однако для определения возможности использования в клинической практике полученных результатов необходимо решение ряда взаимосвязанных научных и практических вопросов.

Важной задачей является выяснение причины повышения содержания IL-18 в СП у значительной части пациентов, определяющее возможность нормализации цитокинового профиля СП с помощью терапевтических подходов. IL-18 является провоспалительным цитокином, принадлежащим к семейству IL-1. Воспалительные заболевания репродуктивного тракта как у мужчин, так и у женщин являлись критериями исключения в нашей работе. Поэтому мы предполагаем, что наиболее вероятной причиной изменения состава СП у пациентов является высокий уровень психоэмоционального стресса, усиливающегося в процессе лечения бесплодия с помощью ВРТ [6].

Цитокин IL-18 является одним из ключевых иммунных маркеров стресса, уровень которого резко повышается при стимуляции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы [7]. Поэтому нам кажется обоснованным предположение о том, что формирование стресс-зависимого гормонального и цитокинового профиля СП может блокировать имплантацию эмбриона как в естественном цикле зачатия, так и при проведении ЭКО.

Негативные эффекты стресса на сперматогенез и функции сперматозоидов являются предметом многочисленных исследований [8], в то же время эффекты стресса на уровень стероидных гормонов и цитокинов в СП, а также зависимость репродуктивной функции женщины от обусловленных стрессом иммуноэндокринных изменений СП не изучались ни в нашей стране, ни за рубежом.

Очевидно, что при избытке содержания компонентов СП, оказывающих неблагоприятное влияние на имплантацию, решающее значение для повышения эффективности ЭКО может иметь ограничение поступления СП в репродуктивный тракт женщины. В ходе недавних исследований нами было подтверждено, что ограничение поло-

вой жизни в цикле ЭКО для пациентов с дисбалансом цитокинов в СП многократно увеличивало частоту наступления беременности.

Самым ответственным этапом внедрения результатов фундаментальных медико-биологических исследований в клиническую практику является проведение клинических испытаний новых подходов. Поэтому для реализации основополагающего принципа трансляционной медицины — быстрой передачи достижений науки в практическое здравоохранение — необходимы скоординированные усилия Национальных медицинских исследовательских центров и Минздрава РФ по организации инновационной деятельности, что оправдано высокой вероятностью повышения эффективности лечения бесплодия с помощью предлагаемых новых технологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, Cutting R, Ong K, Sallam H, Li TC. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014 Jan; 28(1): 14-38.
2. Бабаян А.А. Влияние иммунорегуляторных свойств семенной плазмы на репродуктивную функцию женщин при экстракорпоральном оплодотворении: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 [Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова]. М., 2017. 133 с.
3. Cicinelli E, de Ziegler D. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional 'portal system' flowing from the vagina to the uterus. *Hum. Reprod. Update*. 1999; 5: 365-372.
4. Nikolaeva MA, Babayan AA, Stepanova EO, Smolnikova VY, Kalinina EA, Fernández N, Krechetova LV, Vanko LV, Sukhikh GT. The relationship of seminal transforming growth factor-β1 and interleukin-18 with reproductive success in women exposed to seminal plasma during IVF/ICSI treatment. *J Reprod Immunol*. 2016 Sep; 117: 45-51.
5. Nikolaeva MA, Babayan AA, Stepanova EO, Arefieva AS, Dontsova TV, Smolnikova VY, Kalinina EA, Krechetova LV, Pavlovich SV, Sukhikh GT. The link between seminal cytokine interleukin 18, female circulating regulatory T cells, and IVF/ICSI success. *Reproductive Sciences*. 2018; DOI: 10.1177/1933719118804404
6. Haimovici F, Anderson JL, Bates GW, Racowsky C, Ginsburg ES, Simovici D, Fichorova RN. Stress, anxiety, and depression of both partners in infertile couples are associated with cytokine levels and adverse IVF outcome. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 79(4): e12832.
7. Sekiyama A, Ueda H, Kashiwamura S, Nishida K, Kawai K, Teshima-kondo S, Rokutan K, Okamura H. IL-18; a cytokine translates stress into medical science. *J Med Invest*. 2005 Nov; 52 Suppl: 236-9.
8. Joseph DN, Whirledge S. Stress and the HPA axis: balancing homeostasis and fertility. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(10). pii: E2224.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРОМЕТРИИ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ СУПРУЖЕСКИХ ПАР С БЕСПЛОДИЕМ

М.А. НИКОЛАЕВА, А.С. АРЕФЬЕВА, Е.О. СТЕПАНОВА, Е.А. ГОЛУБЕВА,
И.В. УШАКОВА, Л.В. КРЕЧЕТОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: nikolaeva_ma@mail.ru

Проточная цитофлуориметрия (ПЦМ) является высокотехнологичным методом быстрого анализа клеток или микрочастиц, находящихся в суспензии. Этим методом на выборках от нескольких тысяч до нескольких миллионов клеток могут исследоваться множество клеточных характеристик — поверхностные и внутриклеточные молекулы и структуры, функциональная и ферментативная активность, стадии пролиферативного цикла. Проточная цитометрия широко используется при изучении молекулярных и клеточных механизмов функционирования мужской репродуктивной системы. В настоящее время большое внимание уделяется выявлению нарушений функций сперматозоидов, определяющих их сниженную оплодотворяющую способность, у пациентов с нормальными показателями спермограммы.

Маркером нарушения репродуктивной функции является присутствие антиспермальных антител (АСАТ), взаимодействующих с антигенами живых сперматозоидов, в сыворотке крови и секретах репродуктивного тракта у мужчин и у женщин. Поэтому первой попыткой использования ПЦМ для диагностики нарушений репродуктивной функции у мужчин явилась разработка метода выявления АСАТ на поверхности живых сперматозоидов [1]. Однако было установлено, что клеточная реакция сперматозоидов, индуцируемая образованием поверхностных комплексов антиген-антитело, может приводить к активации метаболизма сперматозоидов, акросомной реакции, разрушению мембран клеток и получению ложнонегативных результатов при выявлении АСАТ [2,3]. Поэтому мы отказались от применения ПЦМ для диагностики мужского аутоиммунного бесплодия, однако предложенный нами метод используется для диагностики иммунного фактора бесплодия у женщин. Наличие АСАТ IgG, IgA и IgM классов в цервикальной слизи выявляется у 22% пациенток с бесплодием неясного генеза.

Одной из возможных причин бесплодия может быть сниженная оплодотворяющая способность сперматозоидов, обусловленная нарушениями акросомной реакции (АР) — рецептор-опосредованного экзоцитоза акросомного содержимого, обеспечивающего проникновение сперматозоида через оболочку яйцеклетки. Нами разработан объективный способ оценки АР с помощью окрашивания

сперматозоидов двумя флуоресцентно мечеными лектинами — ТРИТЦ-А.hyrogaea, связывающимся с b-D-галактозиальными остатками, локализованными на наружной акросомной мембране, и ФИТЦ-Р. sativum, который взаимодействует с основным компонентом акросомного матрикса — акрозином [4]. Предложенный метод позволяет эффективно диагностировать бесплодие, обусловленное дисфункцией сперматозоидов, у 32% бесплодных пациентов с нормальными показателями спермограммы.

Молекулярные аспекты АР в настоящее время активно исследуются, однако до сих пор не идентифицированы поверхностные рецепторы сперматозоидов, обеспечивающие связывание гамет с физиологическими лигандами. Поэтому большой интерес представляет недавно выявленная активность ангиотензинпревращающего фермента, локализованного на поверхности сперматозоидов (5) и, по-видимому, непосредственно влияющего на процесс оплодотворения [6].

Современным подходом к выявлению дисфункций сперматозоидов является оценка качества ДНК и хроматина с помощью методов TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferases dUTP Nick End-Labeling). Метод TUNEL включает в себя прямое мечение одно- и двухцепочечных разрывов («ников») в ДНК. В качестве флуорохрома обычно используется флуоресцеин. Интенсивность флуоресценции пропорциональна числу встроенных dUTP и, соответственно, числу разрывов в ДНК. Однако данные об эффективности использования предлагаемого метода в клинической практике остаются спорными [7].

Внедрен в практику лаборатории новый метод анализа клеточного состава эякулята. Оценивается степень связывания флуоресцентного зонда пропидия иодида с ДНК сперматозоидов, лейкоцитов и клеток сперматогенеза. Тест предназначен для выявления факторов мужского бесплодия — лейкоцитоспермии и нарушений сперматогенеза.

Исследования, проведенные на экспериментальных животных, с очевидностью доказали ключевую роль семенной плазмы (СП) в иммунорегуляции имплантации. С помощью мультиплексного анализа цитокинового состава семенной плазмы нами было впервые установлено, что контакт с СП полового партнера в цикле ЭКО/ИКСИ может оказывать как

благоприятное, так и негативное влияние на частоту наступления беременности, что определяется цитокиновым статусом семенной плазмы полового партнера [8, 9]. Очевидно, что при избытке содержания компонентов СП, оказывающих неблагоприятное влияние на имплантацию, решающее значение для повышения эффективности ЭКО может иметь ограничение поступления СП в репродуктивный тракт женщины.

Использование проточной цитофлуориметрии может внести существенный вклад в развитие представлений о молекулярных основах репродукции человека, а также иметь большое практическое значение для диагностики бесплодия у мужчин и выбора оптимальных способов коррекции репродуктивной функции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nikolaeva MA, Kulakov VI, Ter-Avanesov GV, Terekhina L.N., Pshenichnikova T. Ja., Sukhikh G.T. Detection of antisperm antibodies on the surface of living spermatozoa using flow cytometry: preliminary study. *Fertility and Sterility*. 1993; 59 (3): 639–644.
2. Nikolaeva MA, Kulakov VI, Korotkova IV, Golubeva EL, Koujavskaja DV, Sukhikh GT. Antisperm antibodies detection by flow cytometry is affected by aggregation of antigen-antibody complexes on the surface of spermatozoa. *Human Reproduction*. 2000; 15 (12): 2545–2553.
3. Nikolaeva MA, Goukasian IA, Filippova RD, Korotkova IV, Sukhikh GT. Flow Cytometry study on the effect of serum and peritoneal fluid of women on the sperm-binding activity of IgG antisperm antibodies. *Fertility and Sterility*. 1997; 67 (4): 680–686.
4. Nikolaeva MA, Golubeva EL, Kulakov VI, Sukhikh GT. Evaluation of stimulus-induced acrosome reaction by two-colour flow cytometric analysis. *Molecular Human Reproduction*. 1998; 4 (3): 243–250.
5. Nikolaeva MA, Balyasnikova IV, Alexinskaya MA, Metzger R, Franke FE, Albrecht RF.II, Kulakov V, Sukhikh GT, Danilov SM. Testicular isoform of angiotensin I-converting enzyme (ACE, CD143) on the surface of human spermatozoa: revelation and quantification using monoclonal antibodies. *Am.J.Reprod. Immunol*. 2006; 55 (1): 54–68.
6. Kondoh G, Tojo H, Nakatani Y, Komazawa N, Murata C, Yamagata K, Maeda Y, Kinoshita T, Okabe M, Taguchi R, Takeda J. Angiotensin-converting enzyme is a GPI-anchored protein releasing factor crucial for fertilization. *Nat Med*. 2005. Feb; 11(2): 160–6.
7. Cissen M, Wely MV, Scholten I, Mansell S, Bruin JP, Mol BW, Braat D, ReppingS, Hamer G. Measuring Sperm DNA Fragmentation and Clinical Outcomes of Medically Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 10; 11(11):e0165125. doi: 10.1371
8. Nikolaeva MA, Babayan AA, Stepanova EO, Smolnikova VY, Kalinina EA, Fernández N, Krechetova LV, Vanko LV, Sukhikh GT. The relationship of seminal transforming growth factor-β1 and interleukin-18 with reproductive success in women exposed to seminal plasma during IVF/ICSI treatment. *J Reprod Immunol*. 2016 Sep; 117: 45–51.
9. Nikolaeva M, Babayan A, Stepanova E, Arefieva A, Dontsova T, Smolnikova V, Kalinina E, Krechetova L, Pavlovich S, Sukhikh G. The Link Between Seminal Cytokine Interleukin 18, Female Circulating Regulatory T Cells, and IVF/ICSI Success. *Reprod Sci*. 2018 Oct 16: 1933719118804404. doi: 10.1177/1933719118804404.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

А.И. НОСОВА¹, Н.В. САВЕНКОВА¹, Т.А. БОБРОВСКАЯ¹, М.В. ЯНОВИЧ¹, О.В. ФЕДОРОВА²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»,
г. Северск, Томская область, ул. Мира, 4

²ООО «Лаборатория современной диагностики»,

г. Томск, Томская область, Российская Федерация, Чулымский тракт, 15 стр. 3

E-mail: Naumova_Nastya09@mail.ru

Заболевания шейки матки (ШМ) являются одним из наиболее частых патологических состояний женской репродуктивной системы и не имеют тенденции к снижению. Любая патология ШМ потенциально оказывает влияние на течение беременности, состояние плода, течение родов и состояние ребенка и матери [1]. В настоящее время одним из основных общепризнанных методов диагностики заболеваний ШМ является цитологический метод исследования, так как он экономичный, простой, безболезненный и безопасный в получении материала. У нас также есть возможность исследования патологического очага в динамике, диагностики злокачественного процесса в самой начальной стадии [2, 3].

За 2016–2018 гг. группой цитологических исследований было проведено 71775 цитологических исследований материала, полученного из ШМ и цервикального канала (ЦК). Таким образом, за три года во всех возрастных категориях было выявлено Cervical intraepithelial neoplasia (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, дисплазия) (CIN), CIN I 414 случаев, CIN II 368 случаев, CIN III 95 случаев. Атипической железистой гиперплазии диагностировано 58 случаев, подозрений на рак – 43 случая, рак – 85 случаев. Причем из 85 случаев верифицированного рака в 20 случаях было дано заключение об аденокарциноме (у 65 пациенток – плоскоклеточный рак). Выявляемость во всех возрастных группах составила CIN I – 0,57%, CIN II – 0,51%, CIN III – 0,13%, рак – 0,11%. При цитологическом исследовании материала, полученного с ШМ и ЦК, было выявлено вирусное поражение эпителия Virus Herpes Simplex, Human papilloma virus (вирус папилломы человека, ВПЧ) в 617 случаях, что составило 0,86% от общего количества исследований. Также дано 21 заключение (0,03%) о наличии косвенных признаков инфекции *Chlamydia trachomatis*. Следует отметить, что более всего дисплазий ШМ (CIN) было обнаружено в возрастной группе женщин от 26 до 35 лет и составило 396 случаев. Так, в данной возрастной группе CIN I – 148 случаев, CIN II – 193, а CIN III – 55 случаев. В этой же группе было дано наибольшее количество заключений о вирусном поражении эпителия ШМ (285, 48,3% от всех заключений о вирусном поражении). В возрастной группе до 25 лет CIN I и CIN II – 47 и 38 случаев соответ-

ственно, CIN III – 7 случаев. В возрасте от 36 до 45 лет CIN I выявлено у 95 пациенток, CIN II и CIN III – у 89 и 16 пациенток соответственно. У женщин старше 46 лет выявлено CIN I 137, CIN II – 146, CIN III – 23 заключений. Наибольшее количество наблюдений атипической железистой гиперплазии (38 случаев), подозрении на рак (32) и рака (76) отмечено в этой же группе. Тем не менее в группах женщин до 25 лет, с 26 до 35 лет и с 36 до 45 лет также диагностированы карциномы ШМ (1, 3 и 3 случаев соответственно, в группе 36 до 45 лет – 11 заключений о подозрении на рак). Больше всего вирус-ассоциированных дисплазий ШМ и ЦК выявлено у женщин фертильного возраста. С увеличением возраста увеличивается число пациенток с диагнозом «атипическая железистая гиперплазия, подозрение на рак и рак ШМ». Возможно, этот переход является реализацией возникающих изменений в эпителии ШМ и ЦК, в том числе вызванных вирусом ВПЧ, в более молодом возрасте. Синергизм действия на эпителий ШМ нескольких вирусов: вируса простого герпеса, цитомегаловируса и вируса папилломы человека выступают как иницирующие агенты, при этом дисплазия прогрессирует быстрее, чем обычно. Присутствие нескольких генитальных инфекций ускоряет развитие цервикальной дисплазии [1, 3]. Согласно статистике, за последние 10 лет количество онкологических заболеваний в России увеличилось не менее чем на 25%. Рак шейки матки – в списке лидирующих онкологических заболеваний. Доля запущенных стадий составляет почти 50%. Низкая выявляемость ранних форм рака ШМ (CINIII, cancer in situ). Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в Томской области в 1,5 раза превышает средние показатели по России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Комплексная борьба с раком шейки матки. Краткое практическое руководство. ВОЗ. Женева. 2010. 290 с.
2. Клиническая цитология. Теория и практика цитотехнологии / Г.У. Гилл; пер. с англ. под ред. А.В. Безрукова, К.Т. Касоян. М.: Практическая медицина, 2015. 384 с.
3. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки. Цитологический атлас / под ред. И.П. Шабаловой, К.Т. Касоян. 4е издание, исправленное и дополненное. М.-Тверь: ООО «Издательство «Трида», 2016. 320 с.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В СИСТЕМЕ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

О.А. ОРЛОВА

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

E-mail: oksana_orlova@bk.ru

Гнойно-септические инфекции (ГСИ) новорожденных традиционно занимают место в тройке инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), регистрируемых в Российской Федерации. На протяжении последних лет удельный вес ГСИ новорожденных составляет $15,1 \pm 0,8\%$ в структуре всех зарегистрированных ИСМП (2015 г. – 15,9 %; 2016 г. – 15,5%, 2017 – 13,8%) [1].

Снижению заболеваемости, летальности и экономического ущерба от ИСМП, в т.ч. и в отделениях реанимации неонатологии служит система инфекционного контроля.

Инфекционный контроль — это система организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения инфекционных заболеваний и стационаре, которая базируется на результатах эпидемиологической диагностики [2].

Одним из важнейших аспектов инфекционного контроля является получение достоверной и своевременной информации обо всех случаях ИСМП, особенностях клинического течения, этиологии, данных клинко-диагностических исследований, характеристики больничной среды и лечебно-диагностического процесса, а также другой медико-статистической информации - эпидемиологический мониторинг.

Для проведения полноценного эпидемиологического мониторинга ИСМП новорожденных необходимо соблюдение следующих условий:

- внедрение в отделении неонатологии стандартных случаев определения ИСМП;
- активное выявление случаев ИСМП как со стороны медицинского персонала отделения неонатологии, так и со стороны госпитального эпидемиолога;
- оптимизация учетных форм наблюдения за пациентами в отделениях неонатологии;
- оптимизация передачи информации о пациентах с ИСМП.

Эпидемиологический мониторинг включает в себя:

- выявление, учет и регистрацию ИСМП у новорожденных на основе клинических, лабораторных, эпидемиологических и патологоанатомических данных;

- выявление групп и факторов риска возникновения ИСМП среди новорожденных;
- изучение данных об антибиотикопрофилактике и антибиотикотерапии.

Основные источники информации эпидемиологического мониторинга ИСМП новорожденных включают данные:

- статистического учета каждого случая ИСМП в отделении неонатологии;
- данных ежемесячных и годовых статистических отчетов;
- актов эпидемиологического расследования случаев ИСМП новорожденных;
- историй родов (форма 096/у);
- историй развития новорожденного (форма 097/у);
- журнала учета инфекционных заболеваний (форма 060/у);
- протоколов патологоанатомических исследований (форма N 013/у);
- данных о выдаче антимикробных средств (антибактериальные препараты, дезинфицирующие средства) из аптеки.

Также в рамках эпидемиологического мониторинга проводится проспективное наблюдение (своевременное и полное выявление случаев ИСМП новорожденных, обследование новорожденных групп риска, выявление и мониторинг факторов риска) за всеми новорожденными, поступившими в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных. Данные должны собираться ежедневно от момента поступления новорожденного в ОРИТ и до развития ИСМП. Наблюдение включает в себя сбор следующих данных:

- информация, собираемая о каждом новорожденном (дата родов, дата поступления в ОРИТ, проведенные манипуляции (катетеризация пупочной вены, проведение искусственной вентиляции легких), предшествующая антимикробная терапия матери, результаты микробиологических исследований матери и новорожденного);
- регистрация каждого случая ИСМП;
- ежедневный учет следующих лечебно-диагностических манипуляций: количество новорожденных в отделении, из них количество пациентов, находящихся на ИВЛ, с мочевым катетером, с желудочным зондом, с центральными венозными катетерами;
- информация из ОРИТ о случаях инфекционных заболеваний среди пациентов и медицинского

персонала, нарушениях санитарно-противоэпидемического режима, результатах бактериологических исследований.

Для проведения полноценного эпидемиологического мониторинга необходимо иметь данные о гигиенической и эпидемиологической оценке больничной среды и о лечебно-диагностическом процессе, которые включают в себя анализ:

- лечебно-диагностического процесса (характеристика контингента и число родильниц, данные о виде, длительности, частоте проведения хирургических и других инвазивных манипуляциях);
- протоколов лабораторных исследований внешней среды;
- журналов учета аварийных ситуаций на коммунальных сетях и линиях электропередачи;
- проводимых манипуляций пациентам (интубация трахеи, операции, катетеризация сосудов и другие);
- данных о перегрузе отделения.

Полученная информация требует систематизации и хранения с целью последующего эпидемиологического анализа.

Таким образом, для своевременного и полноценного проведения комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, осуществления и корректировки управленческих решений, направленных на снижение ущерба от ИСМП необходимо получение и анализ достоверной информации о каждом случае ИСМП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с.
2. Клинико-организационное руководство по организации работы акушерского стационара на основе новых технологий родовспоможения и инфекционного контроля. 2003. Режим доступа: <http://www.umrd.ru/files/SPECIALISTAM/Poleznoe/Electronnye-rukovodstva/KOR-inf-control.pdf>.

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА AGT M235T (AGT 704 T>C) ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К РАЗВИТИЮ СИНДРОМА ПРЕЭКЛАМПСИИ-ЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ

О.А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВ, Т.О. ХОЛОДНАЯ, П.Г. СМОЛЯНИЦКАЯ, Д.В. БУРЦЕВ

Государственное автономное учреждение «Областной клинико-диагностический центр»,
г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127

E-mail: omldc@omldc-rnd.ru

Актуальность темы. Одной из наиболее проблемных форм сердечно-сосудистой патологии в современной медицине является проблема патологических состояний, связанных с повышенным артериальным давлением (артериальной гипертензией). Различают первичную, или эссенциальную артериальную гипертензию, и ряд вторичных симптоматических гипертензий, связанных с определенными патологическими состояниями [1, 2]. С точки зрения акушерско-гинекологической практики, одной из актуальных симптоматических гипертензий является синдром преэклампсии-эклампсии у беременных [1]. Данный синдром развивается ближе к III триместру гравидарного периода, сопровождается выраженными симптомами токсикоза, повышением АД до уровня 2 или 3 степени артериальной гипертензии и может угрожать как жизни матери, так и жизни плода [2, 6]. Как показано исследователями, синдром преэклампсии-эклампсии является сложно наследуемым мультифакториальным заболеванием, в этиопатогенезе которого играют роль как наследственные, так и приобретенные факторы, причем одну из ключевых ролей в этиопатогенезе данного синдрома играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — ключевая система регуляции АД в организме человека [3, 6]. Одним из полиморфных вариантов РААС, для которого показана ассоциация с синдромом преэклампсии-эклампсии у беременных, является полиморфизм AGT M235T гена ангиотензиногена — важного компонента РААС [4]. Так как исследования касательно данного полиморфизма на разных этнических популяциях показывали противоречивые результаты [5, 6], нам показалось интересным изучить ассоциацию указанного выше генетического варианта с синдромом преэклампсии-эклампсии у беременных Ростовской области, представляющих южнорусскую когорту, и установить роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в этиопатогенезе данной формы симптоматической АГ в данной этнической подгруппе.

Цель работы. Целью нашей работы являлось изучение вклада определенных генотипов полиморфизма AGT M235T гена ангиотензиногена в этиопатогенез преэклампсии-эклампсии у беременных.

Материалы и методы исследования. Был проведен молекулярно-генетический анализ 92 женщин, у которых прошедшие беременности осложнились развитием синдрома преэклампсии, и молекулярно-генетический анализ 88 женщин контрольной группы (женщины, у которых предыдущие беременности протекали без гипер-

тензивных осложнений и заканчивались нормальным родоразрешением). Молекулярно-генетический анализ генотипов по полиморфизму AGT M235T проводился с использованием образцов полногеномной ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови набором «Проба-ГС генетика» методом ПЦР в реальном времени с использованием набора «Кардиогенетика гипертензия» на амплификаторе ДТ-96. После прохождения ПЦР анализировались кривые плавления фрагментов ДНК с использованием анализа флуоресценции красителей FAM и HEX с автоматическим расчетом генотипа по варианту M235T (MM, MT, TT). Статистические расчеты были выполнены с помощью компьютерной программы STATISTICA 6.0.

Результаты. Проведенный нами анализ частоты генотипа TT полиморфизма AGT M235T в исследуемой выборке пациенток с эпизодами в гравидарном анамнезе преэклампсии и в контрольной выборке выявил достоверную ассоциацию данного генотипа с данным патологическим состоянием (OR=5,62, CI: 3,02–7,3, $P<0,0001$). Анализ частоты встречаемости аллеля T по сравнению с аллелем M также показал ассоциацию с развитием синдрома преэклампсии, но более низкую (OR=3,2, CI: 1,83–4,5, $P<0,0001$).

Выводы. Из наших результатов следует, что в популяции Ростовской области полиморфизм M235T гена ангиотензиногена ассоциирован с синдромом преэклампсии-эклампсии у беременных, причем ключевую роль играет именно рискованный генотип TT данного полиморфизма, а не рискованный аллель T. Таким образом, РААС играет ключевую роль в этиопатогенезе данного патологического состояния, а молекулярно-генетический анализ M235T и может использоваться для уточнения вероятности развития данного осложнения у беременных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14 (2): 178–190.
2. Roberts CB, Rom L, Moodley J, Pegoraro RJ. Hypertension-related gene polymorphisms in pre-eclampsia, eclampsia and gestational hypertension in Black South African women. *J Hypertens.* 2004; 22 (5): 945–948.
3. Garcia EA, Newhouse S, Caulfield MJ, Munroe PB. Genes and Hypertension. *Current Pharmaceutical Design.* 2003; 9: 1679–1689.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Классификация артериальной гипертензии: от болезни Брайта до сердечно-сосудистого континуума. *Артериальная гипертензия.* 2004; 10 (2): 98–103.
5. Agarwal A, Williams GH, Fisher ND. Genetics of human hypertension. *Trends Endocrinol Metab.* 2005; 16 (3): 27–138.
6. Paula JW et al. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy *Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug; 25(4-4): 405–417.

ВЫБОР ЭФФЕКТИВНОЙ ГЕСТАГЕННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

М.А. ПЕТРОСЯН¹, Н.О. МЕЛЕЖНИКОВА¹, А.П. ДОМНИНА²,
Т.С. КЛЕЙМЕНОВА¹, Е.В. БАЗИЯН¹, Л.С. ПОЛЯНСКИХ¹, А.В. РАЗЫГРАЕВ¹

¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта,
Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

²Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4

E-mail: mariya@labpharm.spb.ru

Лекарственные препараты на основе женских половых стероидных гормонов занимают ведущее место в профилактике и лечении многих гинекологических заболеваний и акушерской патологии. Однако медикаментозная терапия лекарственными средствами, имеющимися в арсенале врача, не всегда дает ожидаемый эффект, что требует повторного лечения с подбором нового препарата. Персонализированный подход к назначению эффективной гормональной терапии в случаях, трудно поддающихся лечению, позволит избежать негативных последствий необоснованного лечения, сократить экономические затраты на последующую коррекцию возможных осложнений и улучшить качество жизни пациентов. Ранее проведенные нами исследования показали, что клеточные линии, полученные на основе эндометрия человека, могут быть использованы в качестве *in vitro* модели для изучения и поиска эффективных гестагенных препаратов [1, 2]. Разработка такой модели позволит проводить скрининговый поиск новых лигандов прогестероновых рецепторов, а также изучать молекулярно-клеточные механизмы их фармакологического действия, не сталкиваясь с видовыми различиями в случае использования модельных животных.

Целью исследования явилось изучение возможности использования клеточной модели, полученной из эндометрия человека, для персонализированного подбора препаратов гестагенного ряда.

Материалы и методы. Из биоптатов ткани эндометрия 12 пациенток, находившихся в отделении оперативной гинекологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта», были получены 12 новых клеточных линий. Эндометриальные клеточные линии (ЭКЛ) выделяли ферментативным путем и культивировали в среде DMEM/F12, содержащей 10% FBS и 1% смеси антибиотиков – PEST (БиолоТ, Россия) (1% пенициллина и 1% стрептомицина). Иммунофенотипирование проводили с помощью проточного цитофлуориметра Beckman Coulter (США). Для кариотипирования использовали QFН метод дифференциального окрашивания. Экспрессию рецепторов прогестерона и эстрогена определяли иммуноцитохимическим методом, а также методом ПЦР. Децидуальную трансформацию ЭКЛ проводили с помощью комбинаций эстрадиола и прогестерона (Sigma-Aldrich), а также его новых аналогов, синтезированных в ФИЦ биотехнологии РАН. Уровни экспрессии пролактина и протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), определяли методом ИФА.

Результаты исследования показали, что все полученные ЭКЛ проявляли адгезивные свойства к пластику, имели позитивную экспрессию маркеров CD9, CD13, CD31,

CD44, CD73, CD90, CD105, CD146 и негативную – CD34, CD45, HLA-DR (II класса), а также демонстрировали способность трансформироваться в другие типы клеток мезодермы, такие как остеобласты и адипоциты, что указывает на мезенхимное происхождение линий. Во всех ЭКЛ была установлена позитивная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, а также нормальный конституционный кариотип. Культивирование ЭКЛ в присутствии цАМФ вызвало децидуальную трансформацию клеток, о чем свидетельствовало увеличение содержания специфических маркеров децидуализации – пролактина и протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, а также изменение клеточной морфологии. При гормональном воздействии на ЭКЛ комбинаций эстрадиола с прогестероном и его аналогами уровни секреции маркеров децидуализации повышались, причем в случае воздействия высокоактивных аналогов прогестерона в большей степени. Установлено, что ЭКЛ проявляли разную чувствительность к гормональному воздействию, а в ряде случаев не подвергались трансформации в децидуальном направлении под действием изучаемых комбинаций гормонов.

Характеристика изученных нами клеточных линий, полученных из эндометрия доноров, позволяет отнести ЭКЛ к мультипотентным мезенхимальным стволовым клеткам человека. Тот факт, что высокоактивные гестагены вызывают клеточную децидуализацию в ЭКЛ, проявивших чувствительность к гормональному воздействию, в большей степени, чем прогестерон, согласуется с результатами исследований, полученных на модельных животных [3]. Таким образом клеточная модель на основе эндометрия человека может оказаться полезной для персонализированного подбора препаратов гестагенного ряда.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18-015-00449-А).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Культура эндометрия человека: модель изучения репродуктивной функции / Э.К. Айламазян, М.А. Петросян, Г.Х. Толибова, Т.А. Крылова, Т.С. Горячая, Л.И. Петрова, А.О. Дурнова, В.О. Полякова, И.М. Кветной. Медицинский академический журнал. 2012; 12 (1): 28–35.
2. Поиск новой клеточной модели для изучения фармакологической активности аналогов прогестерона / М.А. Петросян, Н.О. Мележникова, А.П. Домнина, В.А. Андрушина, Т.С. Горячая, Л.И. Петрова, О.В. Малышева, В.О. Полякова, А.В. Разыграев, Н.С. Сапронов. Цитология. 2017; 59 (10): 676–684.
3. Корхов В.В., Лесик Е.А., Петросян М.А. Исследование гестагенной и контрацептивной активности синтетических аналогов прогестерона в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005; 68 (1): 39–41.

ВЫЯВЛЕНИЕ МИКРОХИМЕРИЗМА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МЕТОДОМ ФРАГМЕНТНОГО АНАЛИЗА КОРОТКИХ ТАНДЕМНЫХ ПОВТОРОВ

А.П. ПОЛЯКОВА¹, О.Я. ВОЛКОВА¹, Н.А. ТРЕСКИНА¹,
Н.А. ПЕТРОВА¹, Т.М. ПЕРВУНИНА¹, Д.О. ИВАНОВ², Ю.В. ПЕТРЕНКО²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

²Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

E-mail: apple_9285@mail.ru

Введение. В рамках изучения механизмов взаимосвязи между течением внутриутробного периода жизни плода и предрасположенностью новорожденного к последующему развитию различных заболеваний проведено исследование клеточного микрохимеризма (МХ). Для выявления МХ использовался метод фрагментного анализа генов, имеющих в своей структуре tandemно повторяющиеся участки.

Цель. Определить частоту МХ у новорожденных с ЗВУР и ГБН и их матерей.

Материалы и методы. В исследование было включено 45 пар матерей и их новорожденных детей с различными патологиями перинатального периода: из них 22 пары с ЗВУР и 23 пары с ГБН. Контрольную группу составила 21 пара матерей и их новорожденных детей без перинатальной патологии. Всего обследовано 66 пар мать—новорожденный. У всех включенных в исследование пациентов было получено на это информированное согласие. Материалом для исследования служила геномная ДНК, выделенная из периферической, либо пуповинной крови новорожденных и периферической крови их матерей.

Фрагментный анализ проводился с использованием диагностической панели CorDis2 Mini (Гордис, Россия) и генетического анализатора «Нанофор-05» (ИАП РАН, Россия). Оценка

результатов фрагментного анализа выполнялась с помощью программного обеспечения «ДНК Фрагментный анализ», версия 5.0.1.6 (ИАП РАН, Россия). Выявление дополнительного сигнала, соответствующего аллелю матери в образце ДНК ребенка и аллелю ребенка в материнском образце ДНК, расценивалось как наличие химерного гена (материнский и фетальный МХ соответственно).

Результаты. Материнский МХ был выявлен у 1 новорожденного с ГБН (4,8%) и не встречался в КГ и у младенцев с ЗВУР. Фетальный МХ выявлялся только у женщин, имеющих детей с перинатальной патологией (у 2 человек (10,0%) в группе ЗВУР и 2 (9,5%) при ГБН) и не встречался у пациенток КГ. В связи с небольшим количеством пациентов в исследуемых группах выявленные различия не были статистически значимыми.

Выводы. Микрохимеризм является редким феноменом. Частота его выявления у новорожденных с патологией перинатального периода не превышает 5%, а у их матерей — 10%. Более частое обнаружение химерных генов у пациенток исследуемых групп, по сравнению с КГ, может быть связано с состоянием фето-плацентарного барьера у этих женщин, однако данное предположение требует дальнейшего изучения.

ПРЕНАТАЛЬНОЕ ПОЛНОЭКЗОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ.

Н. ВЕТРОВА¹, Т. РОСЛОВА¹, В. КАЙМОНОВ¹, А. КОРОВКО¹, Е. ТОЛМАЧЕВА²,
Ф. КОНОВАЛОВ², В. ГНЕТЕЦКАЯ³, А. НОВИКОВА³, Л. БЕССОНОВА³, М. КРЕЧМАР⁴,
А. БОЛЬШАКОВА⁵, Е. ПОМЕРАНЦЕВА¹

¹Лаборатория «Генетико», Москва

²Лаборатория клинической биоинформатики, Москва

³Клиника «Здоровье», Москва

⁴Василеостровская клиника репродукции, Санкт-Петербург

⁵Центр планирования семьи и репродукции, Москва

E-mail: e.pomerantseva@gmail.com

Актуальность. Традиционно при выявлении у плода ВПР с целью поиска этиологии заболевания используются цитогенетическое исследование и хромосомный микроматричный анализ плодного материала. Эти методы позволяют диагностировать хромосомную и микрохромосомную патологию, в случаях ВПР моногенной этиологии молекулярный диагноз остается неизвестным. Внедрение в пренатальную практику NGS позволило бы снизить количество случаев ВПР у плода, в которых этиологию ВПР установить не удалось. Однако применение метода NGS в пренатальной диагностике в настоящее время ограничено ввиду недостаточного опыта его использования.

Цель. Уточнение эффективности NGS для диагностики этиологии ВПР у плода.

Материалы и методы. В лаборатории «Генетико» проведено исследование образцов плодного материала, полученного путем инвазивной диагностики при 8 случаях выявления у плода ВПР (4 случая изолированных пороков сердца, головного мозга и желчного пузыря, 2 случая множественных ВПР, 2 случая скелетной дисплазии). Исследование проводилось после кариотипирования плодов стандартным цитогенетическим методом или сравнительной геномной гибридизации (CGH). В 1 случае исследована ДНК, выделенная из ворсин хориона, в 3 — ДНК, выделенная из амниотической жидкости, 2 образца пуповинной крови и 2 образца ДНК, выделенной из ткани плаценты. Исследование проводилось методом секвенирования следующего поколения. Полноэкзомные библиотеки были получены с помощью набора SureSelectXT Human All Exon V7. Высокопроизводительное секвенирование

проводилось на платформе NovaSeq 6000 (Illumina). Результаты, удовлетворяющие требованиям к качеству образца, получены во всех случаях.

Результаты. В 5 из 8 случаев с помощью NGS удалось установить причину ВПР у плода. В 2 из 4 случаев изолированных пороков развития (коарктация аорты и лиссэнцефалия) обнаружены вероятно патогенные варианты в генах *TBX1* и *PEX1* соответственно, с высокой долей вероятности являющиеся причиной заболевания. У 1 из 2 (50%) плодов с комплексом множественных ВПР установлена причина заболевания — обнаружена ранее не описанная делеция в гене *CHD7*, обуславливающая развитие CHARGE-синдрома. Поскольку исследование проводилось в формате трио, одновременно был подтвержден *de novo* статус делеции. Этиологию скелетной дисплазии удалось установить у 2 из 2 плодов — обнаружены варианты, с высокой долей вероятности являющиеся причиной заболевания, в генах *ARSE* и *COL1A2*. Результаты NGS позволили установить высокий риск повторения в 2 из 8 обследованных семей (X-сцепленная рецессивная точечная хондродисплазия, ассоциированная с мутациями в гене *ARSE*, и синдром Цельвегера, ассоциированный с аутосомно-рецессивными мутациями в гене *PEX1*), что позволяет планировать объем обследования при подготовке к следующей беременности.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования метода секвенирования следующего поколения в пренатальной диагностике с целью повышения эффективности медико-генетического консультирования для оценки индивидуального риска рождения ребенка с патологией в семье.

СОДЕРЖАНИЕ СЕРОВОДОРОДА В ПУПОВИННОЙ КРОВИ

И.Г. ПОПОВА, О.Г. СИТНИКОВА, С.Б. НАЗАРОВ,
Г.Н. КУЗЬМЕНКО, М.М. КЛЫЧЕВА, Н.В. ХАРЛАМОВА

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России,
Иваново, ул. Победы, 20

E-mail: i_g_popova@mail.ru

В последние годы появляется все больше доказательств участия сигнальных молекул в регуляции ряда физиологических функций. Считается, что эндогенный сероводород является регулятором кровяного давления, участвует в воспалительных процессах, стимуляции ангиогенеза, рассматривается возможность его использования для коррекции метаболических нарушений в легких и сердечно-сосудистой системе.

Целью работы является исследование содержания сероводорода в пуповинной крови.

Материалы и методы. Обследовано 60 новорожденных, из них 35 недоношенных детей, гестационный возраст которых составил от 30 до 35 недель, и 25 доношенных детей, родившихся в сроке от 38 до 41 недели. В смешанной пуповинной крови проводилось определение концентрации сероводорода методом Qu K., Chen C.P., Halliwell B. et al. [1]. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 (Statsoft) for Windows.

Результаты. Исследования показали, что значение медианы H_2S в пуповинной крови недоношенных новорожденных в целом в группе превышало на 22% и составило 38 [29; 45] мкмоль/л, $p < 0,05$, по сравнению с доношенными детьми — 31 [25;

35] мкмоль/л. Индивидуальный анализ результатов позволил выявить, что у обследуемых детей в пуповинной крови встречались значения H_2S от 13 мкмоль/л до 84 мкмоль/л.

Обсуждение. На основании полученных данных прослежена взаимосвязь между концентрацией сероводорода в пуповинной крови и возможностью развития ВЖК у новорожденного, что позволило разработать критерий прогнозирования ВЖК. Установлено, что в пуповинной крови ребенка при значении H_2S 35 мкмоль/л и более прогнозируют развитие ВЖК с точностью 85,2%. Внедрение этого способа позволит своевременно провести лечебные мероприятия.

Выводы. Выявлено увеличение концентрации H_2S в пуповинной крови недоношенных детей. Установлено, что при значении сероводорода 35 мкмоль/л и более прогнозируют развитие ВЖК у новорожденных с точностью 85,2%. Можно утверждать, что сероводород является потенциальным прогностическим биомаркером развития ВЖК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Qu K., Chen C.P. et al. Hydrogen Sulfide Is a Mediator of Cerebral Ischemic Damage. *Stroke*. 2006; 37: 889–893.

ВЛИЯНИЕ СЕВОФЛУРАНА И ПРОПОФОЛА НА АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА Фолликулярной жидкости при ЭКО

И.А. УШАКОВ¹, В.М. ЛИТВИНЕНКО¹, Д.А. КОЧУРИНА², Е.В. ПРОСКУРНИНА²

¹Клиника «Москворечье», Москва, ул. Москворечье, 16

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва, Ломоносовский проспект, 27-1

E-mail: proskurnina@gmail.com

Введение. Важным условием при использовании любых методов анестезии является снижение лекарственной нагрузки, связанной с применением анестетиков и анальгетиков, чтобы свести к минимуму токсическое действие на яйцеклетку. Экстракорпоральное оплодотворение проводят, используя пропофол, внутривенный короткодействующий анестетик, или севофлуран, средство для ингаляционного наркоза. При малом числе фолликулов возможно проведение процедуры без анестезии. Для севофлурана описаны кардиопротекторный и нейропротекторный эффекты за счет клеточного феномена — прекондicionирования, однако механизм этого прекондicionирования остается неясным.

Цель исследования. Цель исследования — выявить изменения антиоксидантного профиля фолликулярной жидкости в зависимости от применяемого при ЭКО препарата для анестезии — пропофола и севофлурана.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 30 пациенток, которым проводилась трансвагинальная пункция яичников в отделении экстракорпорального оплодотворения клиники «Москворечье». В зависимости от проводимого вида анестезии пациентки были разделены на три группы, из них: без анестезии — 10 пациенток, с

использованием пропофола — 10, с использованием севофлурана — 10. Все пациентки были со сниженным овариальным резервом и сопоставимы по основным физиологическим параметрам.

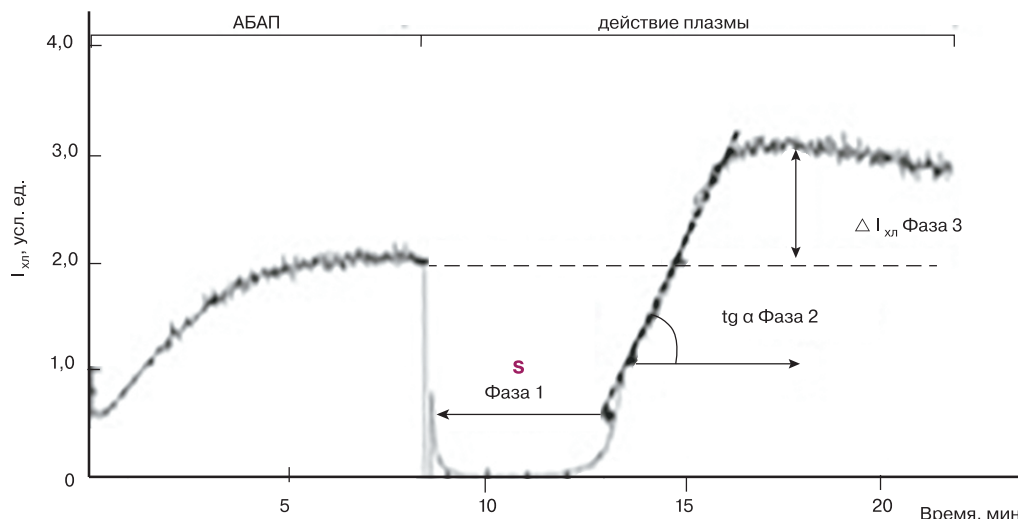
Исследования проводили на приборе Lum-5773 (ДИСофт, Россия). Антиоксидантный профиль регистрировали при помощи люминол-активированной хемилюминесценции с использованием 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида в качестве источника радикалов по оригинальной методике.

Результаты. Из хемилюминограмм рассчитывали площадь подавления свечения S, характеризующую емкость сильных антиоксидантов фолликулярной жидкости (рисунок). По этой методике также исследовали собственную антиоксидантную емкость пропофола и севофлурана, которые, как оказалось, характеризуются выраженными антиоксидантными свойствами.

Антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости и аналитический сигнал — площадь подавления свечения S.

Пациентки без анестезии составили контрольную группу (К). Показатель S контрольной группы и групп пропофола и севофлурана сравнивали между собой и с референтным интервалом, определенным ранее для плазмы крови 195–405 усл.

Рисунок



Антиоксидантная емкость фолликулярной жидкости в группах

	S_{среднее} (среднеквадратичное отклонение)
Группа контроля (без анестезии)	341 (81)
Группа пропофола	285 (67)
Группа севофлурана	470 (95)

ед. В каждой из групп были случаи нормальной, сниженной или повышенной антиоксидантной емкости, но в среднем по группам антиоксидантная емкость группы севофлурана превышала показатели для группы контроля и пропофола (таблица) и показатели референтного интервала. Значимые различия были получены между контрольной группой и группой севофлурана ($p < 0,1$).

Выводы. Согласно полученным данным, пропофол оказывает на антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости менее выраженное влияние, чем севофлуран. Поскольку применение севофлурана приводит к повышению антиоксидантной емкости фолликулярной жидкости, возможно, это является звеном механизма preconditionирования.

СОДЕРЖИМОЕ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ КИСТЫ КАК ИСТОЧНИК ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ЯИЧНИКАХ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Е.В. ПРОСКУРНИНА, Ю.А. ГАРЬКАВЫЙ, Л.Н. ЩЕРБАКОВА, О.Б. ПАНИНА

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва,
Ломоносовский проспект, 27-1

E-mail: proskurnina@gmail.com

Актуальность. Тяжелое течение эндометриоза часто сопровождается образованием эндометриоидных кист, причем после хирургического лечения эндометриоидных кист яичников снижается овариальный резерв. Механизм угнетения функции яичников при этом окончательно не выяснен, но известно, что нарушение свободнорадикального гомеостаза при эндометриозе играет важную роль.

Цель исследования. Изучить прооксидантные свойства содержимого эндометриоидных кист и сопоставить полученные данные с размером кисты и содержанием антимюллера гормона (АМГ).

Материалы и методы. В исследовании принимали участие пациентки, обратившиеся в «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва). Общее число пациенток $n=12$. Средний возраст составил $28,5 \pm 3,8$ года. В экспериментах содержимое кисты разбавляли 100 мМ фосфатным буферным раствором, концентрацию гемового железа определяли спектрофотометрически по полосе Сорэ (409 нм). Прооксидантную активность определяли в двух модельных системах — с линолевой кислотой и фосфолипидами («Фосфолипвит») — в присутствии активатора кумарина С-334.

Результаты. Кинетика окисления линолевой кислоты содержимым эндометриоидной кисты была аналогична кинетике окисления липидов

гемоглобином и железом и представляла быструю вспышку с экспоненциальным затуханием, характерную для перекисного окисления липидов (рис. 1). По светосумме под кривыми показано, что прооксидантная активность содержимого кисты выше в 8–10 раз, чем прооксидантная активность гемоглобина.

Окисление фосфолипидов характеризуется стационарной кинетикой, характерной для ферментов пероксидаз/липопероксидаз (рис. 2).

Рис. 2. Хемилиуминограммы содержимого эндометриоидных кист трех пациенток в системе с фосфолипидами и кумарином С-334, концентрация гемового железа во всех пробах равна 550 мкмоль/л

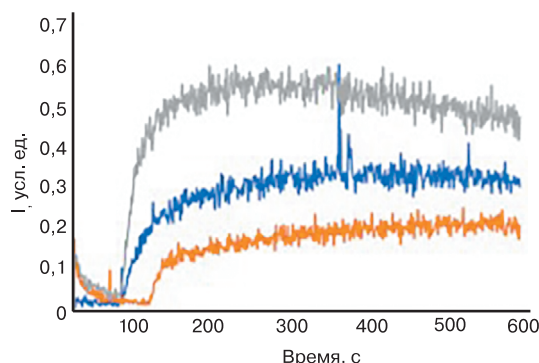
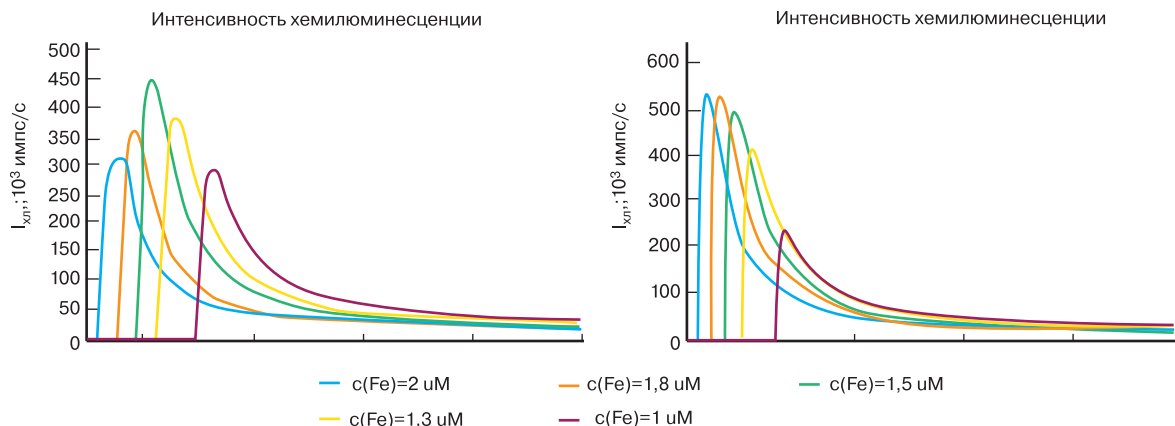


Рис. 1. Хемилиуминограммы содержимого кисты (слева) и гемоглобина (справа) с линолевой кислотой в присутствии кумарина С-334. Система: окисленная линолевая кислота, кумарин С-334, (а) содержимое кисты, (б) гемоглобин.



Амплитуда сигнала, характеризующая прооксидантную активность, коррелировала с размером кисты — меньший уровень активности соответствовал кистам меньшего размера — и с уровнями антимюллера гормона.

Выводы. Содержимое кисты является сильным прооксидантом (на порядок сильнее гемоглоби-

на), способным окислять липиды и фосфолипиды, который может вызвать в капсуле свободно-радикальные повреждения и инициировать окислительный стресс.

*Работа поддержана
грантом РФФИ 18-015-00234.*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПУПОВИН ПОСЛЕДОВ ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, СОПРЯЖЕННОЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Е.В. ПРОЦЕНКО, И.Г. ПОПОВА, С.Б. НАЗАРОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, ул. Победы, 20

E-mail: procenko_e_v@mail.ru

Актуальность. Внутриутробное развитие плода определяется многими факторами, в том числе и состоянием пуповины. В литературе в основном описаны аномалии ее длины, формы и расположения, которые в перинатальном периоде оказывают неблагоприятное влияние на плод [1, 2, 3]. Сведения, касающиеся гистологических и морфометрических характеристик структурных компонентов пуповины, как правило, не освещены.

Цель исследования: выявить морфологические и морфометрические особенности пуповин последов при недоношенной беременности, сопряженной с преэклампсией.

Материал и методы. Проведено стандартное морфологическое исследование пуповин 9 последов, полученных от родильниц с тяжелой и умеренной преэклампсией (ПЭ) в гестационные сроки 30–37 недель. Группу контроля составили пуповины 16 последов от женщин, родивших в те же гестационные сроки, беременность которых не былаотягощена ПЭ. Использованы гистологические (окраска гематоксилином и эозином), морфо- и гистометрические методы исследования после фиксации кусочков ткани в 10% нейтральном формалине, парафиновой заливки и изготовления срезов толщиной 5 мкм. Установлены средние значения площади эндотелиоцитов (мкм²) и толщины (мкм) стенок артериальных и венозных сосудов пуповин последов от родильниц с тяжелой и умеренной ПЭ в сроки 22–37 недель. Статистическую обработку данных проводили с использованием среднеарифметической, ошибки средней, U-критерия Манна-Уитни. Значимыми считали различия между средними показателями $P \leq 0,05$.

Полученные результаты. В пуповинах последов от родильниц с ПЭ вне зависимости от тяжести последней и срока гестации выявлены следующие изменения: отек компактной и спонгиозной зон вартонова студня; спазм обеих артерий с сужением просвета до щелевидного и гидропической дистрофией эндотелиоцитов; дилатация просвета вены. Особенности венозного эндотелия являются выраженная гидропическая дистрофия, нарушение полярности расположения и частичная десквамация эндотелиоцитов в просвет сосуда. Гладкие миоциты венозной стенки частично фрагментированы, в межмышечной соединительной ткани обнаружены участки жировой и гидропической дистрофии. В пуповинных венах при тяжелой и умеренной ПЭ выявлено достоверное истончение сосудистой стенки ($p=0,03$) и атрофические изменения выстилающих ее эндотелиоцитов ($p=0,03$) (таблица).

Заключение. Таким образом, у родильниц при недоношенной беременности (22–37 недель), сопряженной с ПЭ, пуповина отличается спастическим состоянием обеих артерий и застойным полнокровием вены, сопровождающимся истончением венозной стенки, дистрофическими изменениями, атрофией и очаговой десквамацией эндотелиоцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. С.-Пб.: Грааль, 2002. 447 с.
2. Гистологическая картина плацент и особенности экспрессии CD34+ в клетках эндотелия сосудов хориона беременных с анемией. Вестник Авиценны. 2017; 19 (3): 286–291.
3. Salge AK, Xavier RM, Romalho WS. et al. Placental and umbilical cord macroscopic changes associated with fetal and maternal events in the hypertensive disorders of pregnancy. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2013; 40(2):198–202.

Таблица. Средние значения площади эндотелиоцитов (мкм²) и толщины (мкм) артериальных и венозных стенок пуповин последов при недоношенной беременности (30–37 нед.), сопряженной с преэклампсией

Исследуемые группы	Толщина стенки артерии (мкм)	Толщина стенки вены (мкм)	Площадь эндотелиоцита артерии (мкм ²)	Площадь эндотелиоцита вены (мкм ²)
Тяжелая ПЭ	429,16	281,33•	28,00	22,66•
Умеренная ПЭ	445,00	275,75*	30,35	20,5*
Контрольная группа	497,38	379,80	33,24	33,96

Примечание – достоверность различий: * – между умеренной ПЭ и группой сравнения, • – между тяжелой ПЭ и группой сравнения: * $p < 0,05$, • $p < 0,05$

ОСОБЕННОСТИ КОАГУЛЯЦИИ КРОВИ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОЗДНЕГО СРОКА

В.В. ПЧЕЛИНЦЕВ, А.В. НАЗАРОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, ул. Высоковольная, 9

E-mail: pvpchel@rambler.ru

Одной из актуальных и серьезных акушерско-гинекологических проблем является несостоявшаяся беременность, встречающаяся в 8–20% случаев всех беременностей [1]. Нередким осложнением этой патологии является коагулопатическое кровотечение, частота которого пропорциональна длительности пребывания мертвого плода в полости матки [2].

Цель данной работы – выявление зависимости изменений коагуляционных свойств крови при неразвивающейся беременности во II триместре (13–28 неделя) от срока гестации и длительности пребывания мертвого плода в полости матки.

Проведено обследование 132 женщин с неразвивающейся беременностью во II триместре. С учетом функциональной и морфологической состоятельности плаценты их разделили на 2 группы: I группа – 58 пациенток с беременностью в сроки от 13 до 16 недель, II группа – 74 женщины со сроком гестации 16–28 недель.

В I группе женщин позднего репродуктивного возраста было в 2 раза больше, нарушение менструальной функции отмечалось в 2,5 раза чаще, а частота соматической патологии была в 1,5 раза выше. Во II группе в 6 раз чаще указывалось на наличие неразвивающейся беременности в анамнезе.

Пациенткам обеих групп проводилось динамическое определение биохимических показателей свертывающей системы, времени свертывания крови, количества тромбоцитов.

У женщин I группы в 27,6% случаях наблюдались коагулопатические изменения, выражающиеся в увеличении времени свертывания крови (6,9%), а также в снижении фибриногена, снижении фибринолитической активности и повышении толерантности к гепарину (3,5%), в наличии фибриногена В, а также в сочетании этих изменений (17,2%). Во II группе коагулопатические сдвиги отмечались у 67,5% женщин и выражались в увеличении протромбинового индекса (2,7%), повышении (5,4%) или снижении (8,1%) фибриногена, увеличении тромбинового времени, повышении толерантности к гепарину (2,7%) и снижении фибринолитической активности (8,1%), обнаружении фибриногена В (2,7%), увеличении

времени свертывания крови (2,7%), у 35,1% пациенток наблюдалось сочетание вышеперечисленных изменений.

Отмечено, что в I группе длительность от момента гибели плода до опорожнения полости матки составляла от нескольких часов до 15 суток (в среднем 4,9 суток) и не имела достоверной разницы у женщин с коагулопатией и без нее; также не было выявлено закономерности между появлением изменений коагулограммы и сроком беременности. Во II группе отмечена прямая зависимость между увеличением времени нахождения мертвого плода в полости матки и развитием коагулопатических изменений: у женщин с нарушениями коагулограммы длительность от момента гибели плода до опорожнения полости матки составила от 5 до 23 суток (в среднем 8,7 суток), у женщин без коагулопатии – колебалась от 1 до 8 суток (в среднем 5,3 суток). Было выявлено увеличение частоты коагулопатии с увеличением срока беременности: наибольшая частота патологических изменений выявлялась в сроках 19–24 недели, причем почти треть из них соответствовала 23–24 неделям беременности.

Таким образом, до морфофункциональной зрелости плаценты частота изменений коагуляции невелика и не зависит от срока беременности и нахождения мертвого плода в полости матки, что практически не создает фона для коагулопатического кровотечения. При сроке беременности свыше 16 недель показатели гемостаза меняются чаще и выраженнее, поэтому с целью предупреждения гипоконгуляционного кровотечения целесообразно исключить пусковой фактор – попадание продуктов распада плода в кровеносное русло женщины, т.е. необходимо стремиться к безоперационному методу лечения на этом сроке гестации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ордяниц И.М., Барабашева С.С. Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 3 (21): 92–96.
2. Усмонова Ф.И., Касимова З.Н., Якубова Ф.А. Коагулопатические изменения у больных с неразвивающейся беременностью. Научно-практический журнал ТИПМК. 2012; 4.: 49–51.

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОЦИТОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДЕТЕЙ С ЭНМТ, РОДИВШИХСЯ ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

И.И. РЕМИЗОВА, Л.С. УСТЬЯНЦЕВА, К.П. ШАМОВА, М.А. БОЦЬКОВСКАЯ, С.В. БЫЧКОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, ул. Репина, 1

E-mail: Remizovall@yandex.ru

Введение. Одной из ключевых проблем современной репродуктивной медицины является установление взаимосвязи между воздействием многоступенчатой процедуры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на исходы беременности и показатели состояния здоровья и развития детей [1, 2, 3]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о функциональной недостаточности иммунной системы и замедлении созревания гуморальных реакций у детей, рожденных в результате индуцированной беременности [2, 4]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, проблемы оценки риска перинатальной патологии и состояния здоровья новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), родившихся после применения ВРТ, освещались лишь в единичных исследованиях [5].

Цель исследования. Фенотипическая характеристика лимфоцитов пуповинной крови детей с ЭНМТ, родившихся после ВРТ.

Материалы и методы исследования. Проведено исследование пуповинной крови 49 детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, из них: 1-я группа – 24 ребенка с ЭНМТ, родившиеся в результате применения ВРТ, 2-я группа – 25 детей с ЭНМТ, зачатие которых наступило естественным путем. Группу сравнения (3-я группа) составили 20 недоношенных детей с неосложненным течением раннего периода адаптации, выписанных на 4–5 сутки жизни.

Имунофенотипирование лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$, $CD16^+/56^+$, $CD3^+CD95^+$) осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе FACS Calibur фирмы Becton Dickinson (США). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2007) и Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, США).

Результаты. Гестационный возраст новорожденных 1-й и 2-й групп к моменту рождения был сопоставим (27 (26,25–28,25) и 28 (26–28) недель). У детей с ЭНМТ, родившихся в результате ВРТ, отмечалась меньшая масса и длина тела (790 (647,5–908,75) против 840 (790–950) г, $p < 0,015$ и 28,5 (26,5–31,25) против 32 (30–34,25) см, $p_{1-2} < 0,0001$). Новорожденные 1-й груп-

пы чаще рождались в очень тяжелом состоянии (37,5% против 16% и 0% случаев во 2-й и 3-й группах), имели низкую оценку по шкале Апгар 3,5 (3–4)/5,5 (5–6) против 4 (3–5)/6(6–6) и 6,0/7,0 баллов во 2-й и 3-й группах ($p < 0,017$). Частота встречаемости тяжелого гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы и респираторного дистресс-синдрома у детей с ЭНМТ была сопоставима (100% во всех случаях). Уровень инфекционно-воспалительной патологии был достоверно выше у детей, родившихся от беременности, индуцированной ВРТ (частота рентгенологически и клинически подтвержденной пневмонии 75% против 36%, $p < 0,01$, сепсис в 33,3 и 12% случаях, $p = 0,09$). У детей 3-й группы данных заболеваний не выявлено. Состояние иммунной системы детей 1-й группы при рождении характеризовалось более выраженной лейкопенией (4,9 (3,3–5,6) против 5,85 (4,05–7,13) и 12,54 (9,63–13,54) $\times 10^9/\text{л}$, $p_{1-2}, 1-3, 2-3} < 0,017$), относительным лимфоцитозом (81 (75–92) против 71,5 (65,5–79) и 36,5 (20,8–51,5)%, $p_{1-2}, 1-3, 2-3} < 0,017$). У всех детей с ЭНМТ отмечалось снижение относительного числа $CD4^+$ -лимфоцитов (28 (18–39) и 26 (21–41,8) против 38 (32,75–44)%, $p_{1-3}, 2-3} < 0,017$). Однако наибольшее количество цитотоксических $CD8^+$ клеток (23 (20,8–24,50) против 16,5 (13,3–21,8) и 19 (10,3–20,5)%, $p_{1-2}, 1-3} < 0,017$) ($CD16^+CD56^+$), а также процентное содержание НК-лимфоцитов (25 (23,0–28,5) против 12 (3–23) и 9(6,3–11,0), $p_{1-2}, 1-3} < 0,017$ во всех случаях) наблюдалось у детей, рожденных от индуцированной беременности. Необходимо отметить повышение числа Т-клеток, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу ($CD3^+CD95^+$) у детей 1-й группы – 11 (9–12) против 3 (2,0–4,5) и 6 (2–6)%, ($p_{1-2}, 1-3} < 0,017$), что свидетельствует о повышенной циркуляции активированных клонов лимфоцитов в крови.

Таким образом, новорожденные от беременности, индуцированной ВРТ, имеют меньшие антропометрические показатели, высокий уровень инфекционно-воспалительной патологии, что сопровождается повышением цитотоксического эффекторного потенциала клеток на фоне лейкопении и относительного лимфоцитоза. Выявленные изменения в клеточном иммунитете у детей с ЭНМТ, рожденных от индуцированной

беременности, несомненно требуют дальнейшего изучения формирования иммунной системы в последующие периоды жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Chistyakova GN.* Risk factors very early preterm birth and perinatal complications after assisted reproductive technology. *Gynecology & Endocrinology.* 2016; 32 (52): 556–561.
2. *Пищук С.В., Мирский В.Е.* Вспомогательные репродуктивные технологии как ятрогенный фактор ухудшения здоровья детского населения // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН [электронный ресурс]. 2013; 4: 1–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vspomogatelnye-reproduktivnye-tehnologii-kak-yatrogennyy-faktor-uhudsheniya-zdorovya-detskogo-naseleniya>
3. *Lu YH, Wang N, Jin F.* Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *Zhejiang UnivSci B.* 2013; 14(5): 359–371.
4. *Бычкова С.В. и др.* Особенности иммунологической адаптации и перинатальные исходы у доношенных детей, родившихся после применения вспомогательных репродуктивных технологий. *Лечение и профилактика.* 2018; 8 (1): 62–8.
5. *Vakrilova L.* Problems and neonatal outcome of very low birth weight newborn infants after in vitro fertilization. *AkushGinekol (Sofia).* 2013; 52(1): 30–34.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У БЕРЕМЕННЫХ

А.В. КУЛИДА, Е.А. РОКОТЯНСКАЯ, И.А. ПАНОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: rokotyanskaya.ea@mail.ru

В настоящее время среди осложнений беременности проблема артериальной гипертензии (АГ) не теряет своей актуальности и остается в центре внимания акушеров-гинекологов, кардиологов, клинических фармакологов и патоморфологов. Понятие АГ при беременности весьма неоднородное, рассматриваемое и как самостоятельное заболевание — хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), и как осложнение, специфичное для беременности, — преэклампсия (ПЭ), а также их сочетание — ХАГ с присоединившейся ПЭ [1]. У женщин, беременность которых протекала на фоне гипертензии, в последующей жизни возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний и угрожающих жизни состояний, что требует пристального наблюдения у врачей-специалистов [2]. Для выбора оптимальной тактики ведения беременных с гипертензивным синдромом необходимо дифференцировать данные состояния и учитывать патоморфологические особенности развития АГ различного генеза в элементах функциональной системы «мать-плацента-плод» [3].

Цель исследования. Изучить иммуногистохимические особенности структурной перестройки плацент при различных гипертензивных нарушениях.

Материалы и методы. На базе ФГБУ «ИВНИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России было проведено исследование 34 плацент от беременных женщин с ХАГ, 38 — с ХАГ и ПЭ, 80 — с ПЭ, в том числе 40 от пациенток с беременностью, осложненной умеренной ПЭ, 40 — тяжелой ПЭ. Контрольную группу составили 20 плацент от беременных женщин без гипертензивных расстройств. Патоморфологические методы исследования: обзорная гистология и иммуногистохимия с использованием первичных антител к эритропоэтину (Еро), Н-162: sc-7956 в разведении 1:400 и аннексину V (Н-3) в разведении 1:100 с визуализацией комплексов антиген—антитело с помощью системы детекции UltraVision Quanto Detection System HRP. Экспрессию иммуногистохимических маркеров оценивали полуколичественным способом в баллах/плюсах. Статистический анализ осуществлялся в пакете программ Microsoft Office 2010 и Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий между показателями оценивалась по непараметрическому критерию Манна-Уитни и Фишера (уровень значимости $p < 0,05$ считался достоверным).

Результаты. Среди патоморфологических изменений, развивающихся в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами, ведущее место зани-

мают острые и хронические нарушения маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения, патогенез которых связан с облитерацией спиральных артерий и сдвигами гемостаза в ворсинчатом дереве. С целью оценки гемостазиологической функции синцитиотрофобласта (СТБ) ворсинчатого хориона в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами были изучены особенности экспрессии и локализации аннексина V (плацентарного протеинового антикоагулянта) в структурах ворсинчатого хориона и вневорсинчатого цитотрофобласта (ЦТБ). Не выявлено различий по локализации иммунопозитивных включений в образцах плаценты при различных вариантах гипертензивных нарушений. Выраженная экспрессия аннексина V выявлена в СТБ терминальных ворсин при ХАГ, слабая/умеренная — при ПЭ средней степени тяжести и ХАГ с присоединившейся ПЭ. Тяжелая ПЭ характеризовалась слабой экспрессией аннексина V. Реализация гемостазиологических сдвигов в виде нарушений маточно-плацентарного кровотока определяется как структурными особенностями СТБ, так и его компенсаторными возможностями, для оценки которых проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к Еро. Выраженная экспрессия Еро выявлена в структурах ворсинчатого хориона при ХАГ и умеренной ПЭ. Минимальные иммунопозитивные включения определялись в эпителии промежуточных и терминальных ворсин при тяжелой ПЭ (слабая экспрессия). Умеренная экспрессия Еро выявлялась в СТБ ворсинчатого хориона в группе женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ. Таким образом, выявленные особенности экспрессии аннексина V и Еро в плаценте могут быть предложены в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев реологических нарушений и компенсаторных реакций при различных гипертензивных расстройствах у беременных женщин для подтверждения клинического диагноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / под ред. Поликарпова А.В. [и др.]. М., 2018. 170 с.
2. Сидорова И.С. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2013; 2: 35–40.
3. Панова И.А. Характер воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (10): 692–696.

ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ АДГЕЗИИ ЛЕЙКОЦИТОВ И СЫВОРОТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ IL-8 У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Е.А. РОКОТЯНСКАЯ, А.В. КУДРЯШОВА, И.А. ПАНОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: rokotyanskaya.ea@mail.ru

Введение. В последние годы увеличивается частота хронической артериальной гипертензии (ХАГ) у беременных женщин; преэклампсия (ПЭ) на фоне ХАГ зачастую приводит к неблагоприятному исходу беременности [1]. Правильно подобранная антигипертензивная терапия у беременной с ХАГ способствует снижению риска развития осложнений гестации, тяжелой гипертензии и улучшает отдаленный прогноз [2]. В патогенезе гипертензии при беременности большую роль играет иммунная система, изменения отдельных иммунологических параметров при различной антигипертензивной терапии у беременных женщин с гипертензией остаются не до конца изученными [3].

Цель исследования: оценить особенности изменений параметров адгезии лейкоцитов и сывороточного содержания IL-8 у беременных женщин с ХАГ и с ХАГ и присоединившейся ПЭ в зависимости от применяемой схемы антигипертензивной терапии.

Материалы и методы. В условиях акушерской клиники ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России было проведено иммунологическое обследование 75 беременных женщин с ХАГ, поступивших в стационар для коррекции проводимой антигипертензивной терапии в связи с ее неэффективностью, и 41 — с ХАГ и присоединившейся ПЭ. Материалом для исследований служили периферическая кровь из локтевой вены, взятая при поступлении в стационар до начала терапии и повторно на 5-е сутки от начала лечения. Содержание IL-8 исследовали в сыровотке периферической крови на приборе Luminex 200 методом иммуноферментного анализа; относительное содержание CD11b⁺, CD62L⁺, CD99⁺, CD49b⁺ в моноцитарном и нейтрофильном гейтах определяли методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCantoII. Статистический анализ осуществлялся в пакете программ Microsoft Office 2010, Statistica for Windows 6.0 и MedCalc v7.4.4.1. Достоверность различий между показателями оценивалась по непараметрическим критериям Манна-Уитни и Фишера (уровень значимости $p < 0,05$ считался достоверным).

Результаты. В результате обработки полученных данных выявлено, что под воздействием антигипертензивной терапии в группе с ХАГ на 5-е сутки от начала лечения достоверно снижалось относительное содержание CD49b⁺ и CD99b⁺ нейтрофилов; достоверно повышался уровень CD62L⁺ и CD11b⁺ нейтрофилов; а также снижался сывороточный уро-

вень IL-8. Выявленные изменения не зависели от применяемой схемы лечения. У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ под воздействием терапии в крови достоверно снижался уровень CD49b⁺ клеток в популяциях моноцитов и нейтрофилов; достоверно повышалось содержание CD62L⁺ нейтрофилов и снижался сывороточный уровень IL-8. В группе женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ наиболее часто применялась комбинированная схема терапии, что было связано с отсутствием достижения целевого уровня АД при применении монотерапии. Необходимость назначения комбинированной терапии у женщин с ХАГ и ПЭ сочеталась с достоверно более высоким содержанием CD49b⁺ лимфоцитов и сывороточным уровнем IL-8 при поступлении в стационар, чем у пациенток, применявших однокомпонентную схему лечения. При помощи ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой был выделен наиболее значимый иммунологический критерий для прогноза необходимости назначения комбинированной антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ. При значении сывороточного уровня IL-8 более 14,9 пкг/мл прогнозируется необходимость назначения комбинированной схемы антигипертензивной терапии с чувствительностью 85,7%, специфичностью 80,0% и точностью 84,2%, площадь под кривой составила 0,800. Таким образом, изменения в изученных показателях на фоне антигипертензивной терапии заключались в снижении адгезивных свойств моноцитов и нейтрофилов, что сочеталось со снижением сывороточного уровня IL-8. Полученный прогностический критерий позволит адекватно выбрать схему антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ, что обеспечит персонализированный подход к ведению данной категории пациенток и улучшит перинатальные исходы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 136 с.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Клинические рекомендации) / Карпов Ю.А., Архипов М.В., Барбараш О.Л., Галевич А.С., Гринштейн Ю.И. Кардиологический вестник. 2015; 1: 5–31.
3. Влияние антигипертензивной терапии на экспрессию L-селектина и CX3CR1 лейкоцитами периферической крови беременных женщин с гипертензивными расстройствами / Панова И.А., Кудряшова А.В., Рокотянская Е.А., Парейшвили В.В. Медицинская иммунология. 2017; 19: 190.

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ БЕЛКОВ МОЧИ БЕРЕМЕННЫХ С ДИАГНОЗОМ «ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. РОМАНЕНКО¹, А.М. БОНДАРЕВ², А.А. КАРЕВА¹, В.Е. ВЕРОВСКИЙ¹, О.В. ОСТРОВСКИЙ¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

²Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2», Волгоград, ул. им. Маршала Василевского, 70

E-mail: romanenko.anna@inbox.ru

Введение. Повышенная нагрузка на почки в период беременности в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе (гестационный сахарный диабет, ГСД) — увеличивает риск неблагоприятных исходов, в том числе преэклампсию [1]. Поэтому актуальным представляется поиск индикаторов нарушения функции почек на ранних стадиях развития патологии.

Цель данного пилотного исследования состояла в определении того, характерны ли для беременных III триместра с диагнозом ГСД изменения белкового паттерна мочи, типичные для больных диабетом 2 типа.

Материалы и методы. Группы пациенток. Первая группа — 9 беременных (35–40 недель, Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2) с диагнозом гестационный сахарный диабет (белок — 0,03–0,15 г/л). Вторая группа — 9 пациенток (Волгоградская областная клиническая больница №1) с диагнозом «сахарный диабет тип 2» (8 проб — белок 0,05–0,22 г/л; «положительный контроль» — 1 пациентка с содержанием белка 1 г/л). Контрольная группа: здоровые добровольцы (9 проб, содержание белка 0,02–0,05 г/л). Образцы утренней мочи осаждали (концентрировали) реагентом PRMM [2] и ресуспендировали в буфере Лэммли. Электрофорез: 4–20% гели Mini-PROTEAN TGX Precast Gels (BioRad).

Результаты. Распределение белков мочи по молекулярным массам приведено на рисунке. Общее для всех групп — это 3 мажорные фракции в областях: 1) 40–50 кДа с максимумом около 47 кДа (далее Ф47); 2) 55–65 кДа с максимумом около 59 кДа (фракция А — «альбуминовая»); 3) 80–110 кДа с максимумом около 98 кДа (фракция УМ — «уромодулиновая»). Качественно (рис. 1), профиль белков мочи при ГСД был близок к профилю белков мочи жен-

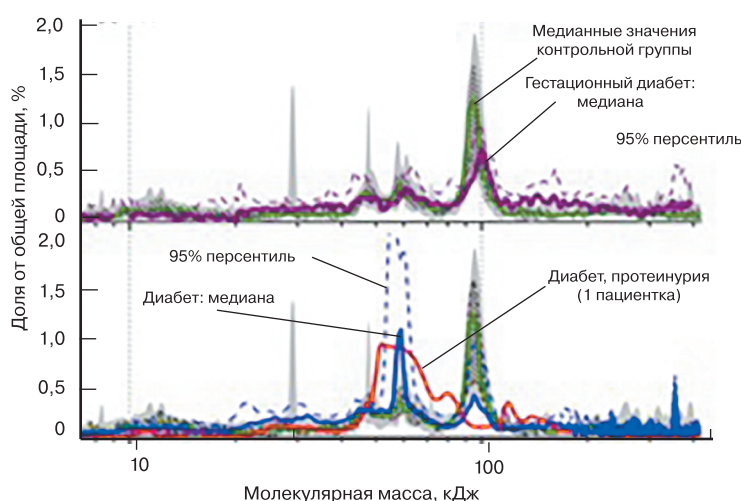
щин контрольной группы, за исключением некоторого смещения максимума фракции УМ. Это резко отличалось от характера распределения белков мочи пациенток с диабетом, где преобладающей оказывается фракция А, даже при отсутствии протеинурии (рисунок).

Заключение. Таким образом, электрофорез, в принципе, позволяет выявить изменения в функционировании почек в период до появления протеинурии. Однако в сочетании «ГСД»-«3 триместр» такие изменения не выявлены. Объяснение, по-видимому, заключается в том, что альбуминурия развивается на более ранних сроках и к III триместру эти пациентки имеют диагноз «преэклампсия».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. J. Endocrinol. Invest. 2017; 40: 899–909.
2. Caldwell R. B., Lattemann C. T. Simple and reliable method to precipitate proteins from bacterial culture supernatant. // Applied and environmental microbiology. 2004. V.70. p. 610–612.

Рисунок. Распределение белков мочи по молекулярным массам. Серый фон — 5%-95% границы распределения, штриховка — интерквартильный размах распределения пациентов по доле фракции белка в моче



РОЛЬ ЦИТОЛОГИИ ОСАДКА ЭЯКУЛЯТА И ПЦР-ДИАГНОСТИКИ В ПОИСКЕ ВОЗМОЖНОЙ ПРИЧИНЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ И РАННЕЙ ОНКОПАТОЛОГИИ

Ж.Ю. САПОЖКОВА¹, Д.Г. ПОЧЕРНИКОВ², И.С. ГАЛКИНА³

¹Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования
«Институт лабораторной медицины», Москва, Россия, Ленинградский проспект, 80Г

²Федеральное государственное образовательное учреждение «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России, Иваново, проспект Шереметевский, 8

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт
организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, ул. Добролюбова, 11

E-mail: Jannet72@mail.ru

Введение. Рутинные лабораторные тесты, выполненные в уретральных соскобах (УС), секрете предстательной железы (СПЖ), первой порции мочи (ППМ) и цельном эякуляте (ЦЭ) не всегда приносят нужную диагностическую информацию для установления возможных причин мужского бесплодия. Это обуславливает необходимость поиска новых подходов и алгоритмов.

Цель. Оценить роль цитологии осадка эякулята (ОЭ) в комплексе с молекулярной диагностикой ОЭ в поиске возможной причины мужского бесплодия.

Материалы и методы. Образцы ОЭ от 22 мужчин 30–55 лет, в анамнезе которых хронический простатит неуточненной этиологии, бесплодие на протяжении 1–13 лет, неудачные попытки зачатия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, были исследованы цитологией осадка эякулята (Sperm Sediment Cytology/SSC) с использованием транспортной среды Sperm Sediment Medium/SSM параллельно с real-time ПЦР (PCR) в целях поиска бактериальных и вирусных находок, включая вирус папилломы человека низкого и высокого канцерогенного риска (Iг-hr HPV).

Результаты. Полученные результаты представлены в таблице.

Дополнительно методом SSC-SSM у 15 пациентов наблюдалось выявление важных инфекционных находок. Кроме того, в образце 35-летнего пациента были обнаружены атипичные клетки смешанной дифференцировки (железистая и плоскоклеточная), что вызвало настороженность в отношении раннего рака яичка. У 2 мужчин обнаружены клетки с признаками HPV, что подтвердилось PCR в ОЭ, в том время как предыдущие исследования УС, ЦЭ, ППМ методом PCR этот вирус не определяли на протяжении 8 лет.

Заключение. Инновационный лабораторный подход исследования ОЭ методами SSC-SSM совместно с PCR нацелен на результативный поиск клинически-значимых находок. Такая технология может быть рекомендована для обследования нефертильных мужчин с хроническими заболеваниями мочеполовой системы в целях оптимизации тактики лечения, формирования групп повышенного риска, в том числе в плане онконастороженности.

Таблица

Методы	Группа обследуемых из 22 мужчин			
	Находка	Кол-во, чел./ доля, %	Находка	Кол-во, чел./ доля, %
PCR	–	12/54,55	Iг- HPV, 6 тип	1/4,55
			hr- HPV, 32, 58 тип	1/4,55
			дисбиоз	10/45,55
SSC- SSM	дисбиоз	4/18,18	дисбиоз	10/45,45
	гистиоциты, дегенерация железистого эпителия	10/45,45	<i>Entamoeba histolytica</i>	1/4,55
	Leptothrix	1/4,55	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1/4,55
	включения в эпителии, соответствующие хламидийным ретикулярным тельцам	1/4,55	включения в эпителии, соответствующие хламидийным ретикулярным тельцам	1/4,55
	атипичные клетки	1/4,55	изменения в эпителии, ассоциированные с HPV	2/9,09

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сапожкова Ж.Ю., Шабалова И.П., Касоян К.Т. Исследование осадка эякулята в диагностике инфекций, передаваемых половым путем. Учебное пособие. 2017. 27с. ISBN 978-5-7249-2488-7.
2. Sapozhkova Z, Kasoyan K, Kovalchuk E. et al. Sperm Sediment Cytology: A New Technique for Diagnosing Occult Urologic infections. Acta Cytologica 2017; 61:247-251 <https://doi.org/10.1159/karger.000469653>.
3. Luttmer R, Dijkstra MG, Snijders PJ, Hompes PG, Pronk DT, Hubeek I, Berkhof J, Heideman DA, Meijer CJ: Presence of human papillomavirus in semen in relation to semen quality. Hum Reprod 2016; 31: 280–286.
4. Rojewski I, Pykalo R, Czaplici M. Urine and semen cytomorphology in patients with testicular tumors. Diagn Cytopathol 1989, 5: 9–13.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

О.П. САРЫЕВА, А.П. ВАХРОМЕЕВ, В.В. ПАРЕЙШВИЛИ

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России,
г. Иваново, ул. Победы, 20

E-mail: saryevaolga@mail.ru

Введение. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ) в последние годы вызывает повышенный интерес различных специалистов. Высокая распространенность в популяции, реализация преимущественно по женской линии, манифестация в молодом возрасте диктуют особую актуальность проблемы в практике врача акушера-гинеколога [1]. С акушерских позиций, интерес к проблеме нДСТ связан с недостаточно изученными особенностями течения беременности и родов и исходами для новорожденных. В ранее опубликованных работах показаны морфологические особенности плацент при нДСТ [2, 3].

Цель. Настоящее исследование проведено с целью изучения ультраструктурных особенностей плодных оболочек последов женщин с нДСТ.

Материалы и методы. Проведено морфологическое исследование плодных оболочек 65 последов, полученных при родах в срок 32–40 недель: 55 – от пациенток основной группы (женщины с нДСТ) и 10 – группы сравнения (соматически здоровые женщины).

Результаты. При электронной микроскопии в амниотическом слое межклеточные пространства трудно различимы, количество микроворсинок в щеточной каемке амниоцитов преимущественно уменьшено, сами микроворсинки укорочены, а местами полностью отсутствуют. Ядра приобретают неправильную форму за счет многочисленных инвагинатов нуклеолеммы. В цитоплазме части амниоцитов выявлены дистрофические и деструктивные изменения органелл в виде деградации и фрагментации мембран эндоплазматического ретикулума и деструкции внутренних крист митохондрий. Цитоплазма единичных клеток представлена бесструктурным гомогенным субстратом, являющимся, вероятно, результатом полной деструкции органелл. Отмечено обеднение клеточного состава компактного слоя. Клетки расположены относительно редко, преимущественно за счет отека и увеличения объема экстрацеллюлярного матрикса. Ядра фибробластов компактного слоя имеют неправильно-причудливую форму за счет многочисленных инвагинатов нук-

леолеммы. Цитоплазма отростков фибробластов в состоянии умеренно выраженной вакуолизации. Перичеллюлярно визуализируются волокнистые структуры. Количество коллагеновых и ретикулярных волокон в компактном слое уменьшено. Волокна представлены преимущественно дезориентированными, разнонаправленными, расположенными разрозненными группами, местами с формированием неполноценных пучков. Часть волокон фрагментирована и укорочена. Толщина фибрилл варьирует от очень тонких до толстых компактно расположенных. В цитотрофобластическом слое преобладают клетки вакуолизированного цитотрофобласта с осмиофильным ядром неправильной формы, расширенными цистернами эндоплазматического ретикулума и большим количеством вакуолей в цитоплазме. Ядра эухромные, овальной или округлой формы. Часть клеток находится в состоянии выраженной дистрофии с гомогенной цитоплазмой, кариопикнозом или кариолизисом. В децидуальном слое клетки дистанцированы, с крупными эухромными ядрами неправильной формы, с 1-2 ядрышками. В цитоплазме визуализируются элементы гранулярного эндоплазматического ретикулума и рибосомы. Наряду с функционально активными встречаются клетки с деструктивными изменениями ядра и вакуолеподобными структурами в цитоплазме.

Заключение. Таким образом, нДСТ проявляется обеднением клеток компактного слоя, дезориентацией и фрагментацией волокнистых структур, изменением структуры щеточной каемки амниоцитов и преобладанием вакуолизированного цитотрофобласта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные проблемы дисплазии соединительной ткани в гинекологии и акушерстве / С.Н. Стяжкина, М.Л. Черненко, Е.М. Виноходова и др. Успехи современного естествознания. 2014; 9: 21–23.
2. Сарыева О.П., Перетятко Л.П., Вахромеев А.П. Патоморфология внеплацентарных оболочек при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Детская медицина Северо-Запада. 2018; 7 (1): 288–289.
3. Сарыева О.П., Вахромеев А.П., Перетятко Л.П. Патоморфология последов женщин с нДСТ / В кн. «Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии». Рязань, 2017. С. 184–186.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕКОТОРЫХ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

А.В. СЕРГЕЕВА¹, Н.Ю. КАТКОВА¹, О.И. БОДРИКОВА^{1,2}, И.М. БЕЗРУКОВА^{1,2},
К.Б. ПОКУСАЕВА^{1,2}, О.В. КОВАЛИШЕНА¹

¹ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

²ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр», г. Дзержинск, пр. Циолковского, 89

E-mail: sergeeva-av2013@yandex.ru

Введение. По мнению ряда исследователей, предикторами преждевременных родов (ПР) могут быть сывороточные неоптерин и кортизол, а также релаксин-2 [1–3]. Отмечено, что у беременных уровень этих показателей в крови коррелирует с гестационным сроком [4].

Целью исследования явилось определение возможности использования изменения концентрации неоптерина, кортизола, релаксина-2 как предикторов развития преждевременных родов.

Материалы и методы. Сформированы группы пациенток со своевременными физиологическими родами 25 чел. – контроль 1 и пациенток со свершившимися спонтанными ПР 88 чел. – «случай 1». Кроме этого, определение изменения концентрации было проведено и среди пациенток с физиологически протекающей беременностью – 45 чел. (контроль 2), а также среди беременных с угрожающими ПР – 102 чел. («случай 2») (таблица). Методом ИФА в сыворотке крови определяли уровни неоптерина, кортизола, релаксина-2 с использованием тест-систем IBL (Германия), Research & Diagnostics Systems, Inc. (США), «Вектор-Бест» (Россия). Статистическую обработку проводили по общепринятой методике.

Результаты. Уровень неоптерина у рожениц со спонтанными ПР составил 7,7 нмоль/л, что достоверно выше, чем в группе «контроль 1», $p=0,034$ (таблица). Концентрация сывороточного кортизола у рожениц со спонтанными ПР была на уровне 557,3 нмоль/л, что существенно не отличалось от группы «контроль 1». Уровень неоптерина среди пациенток с реализовавшимися ПР был 7,4 нмоль/л, что достоверно выше по сравнению с родившими своевременно – 5,6 нмоль/л ($p=0,001$) и пациенток из группы «контроль 2» – 5,7 нмоль/л ($p=0,0003$). Концентрация сывороточного кортизола у рожениц со спонтанными

ПР составляла 557,3 нмоль/л, что не отличалось от группы «контроль 1» ($p=0,41$). Уровень кортизола среди пациенток с реализовавшимися ПР составил 661,0 нмоль/л, что достоверно выше, чем у родивших своевременно – 258,3 нмоль/л ($p<0,001$) и пациенток группы «контроль 2» ($p<0,001$). Концентрация релаксина-2 у рожениц со спонтанными ПР составляла 450,0 пг/мл, что достоверно выше, чем у группы «контроль 1» ($p=0,001$). Кроме этого, установлено достоверное увеличение содержания релаксина-2 в группе пациенток с угрожающими ПР по сравнению с группой «контроль 1», $p=0,016$. Выводы. Сывороточные неоптерин и кортизол, а также релаксин-2 могут рассматриваться как предикторы преждевременных родов. Отмечено достоверно значимое увеличение уровня неоптерина и релаксина-2 у пациенток со свершившимися спонтанными ПР по сравнению с группой пациенток с физиологическими родами. Уровень неоптерина, кортизола и релаксина-2 был достоверно выше у беременных родивших преждевременно в течение 10 дней от момента исследования по сравнению с пациентками с угрожающими ПР, родившими своевременно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тютюник В.Л. Локальные факторы врожденного иммунитета в прогнозировании преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2016; 10: 59–63.
2. Федерякина О.Б. Уровень неоптерина в сыворотке крови у доношенных новорожденных в процессе их адаптации к внеутробной жизни / О.Б. Федерякина, А.Ф. Виноградов, М.А. Горшкова и др. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 3: 13–15.
3. Gu X. Serum relaxin in cervical incompetence patients / X. Gu, D. Wang, L. Tao et al. Zhonghua yi xue za zhi. 2015; 95 (35): 2817–2820.
4. Navolan D.B. Early pregnancy serum neopterin concentrations predict spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women / D.B. Navolan, S. Vladareanu, I. Lahdou et al. J Perinatal Med. 2016; 44 (5): 517–522.

Таблица. Распределение некоторых показателей среди различных групп пациенток

Группы	Уровни содержания некоторых показателей		
	Неоптерин, нмоль/л (95%ДИ)	Кортизол, нмоль/л (95%ДИ)	Релаксин-2, пг/мл (95%ДИ)
Контроль 1 (пациентки со свершившимися своевременными физиологическими родами)	6,0 (4,0–7,9)	545,7 (421,2–596,2)	300,0 (225–400)
«Случай 1» (свершившиеся спонтанные ПР)	7,7 (4,9–9,7)	557,3 (512,7–584,4)	450,0 (375–500)
Контроль 2 (пациентки с физиологически протекающей беременностью)	5,7 (3,8–6,7)	231,0 (166–264,5)	450,0 (300–550)
«Случай 2» (беременные с угрожающими ПР):	7,4 (5,1–8,4)	661,0 (329,4–864,4)	550,0 (450–600)
• родившие преждевременно	5,6 (4,0–6,6)	258,3 (188,6–335,8)	500,0 (350–550)
• родившие своевременно			

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

О.Ф. СИБИРЕВА^{1,2}, Т.В. ЖАВОРОНОК¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск

²Областная клиническая больница, Томск

E-mail: sivruk68@mail.ru

Целью исследования было изучение частоты полиморфизма генов протромбина, фактора V и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), их роль в нарушениях гемостаза и связь с заболеваниями почек.

Результаты и обсуждение. Было установлено, что 29% больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) с сохраненной функцией почек и 17% больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) имели гетерозиготный генотип GA полиморфизма G20210A гена протромбина. Носителями данной мутации были также 11% больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) и 26% больных сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Замена гуанина на нуклеотид аденин в позиции 1691 гена фактора свертывания крови V (мутация Лейден) чаще выявлялась (35%) у больных ХГН с сохраненной функцией почек и в 17% случаев у больных ХПН, нежели у больных СД (СД1 (32%) и СД2 (8%)).

Наиболее изученной [2, 3, 6] является мутация в гене фермента *MTHFR*, при которой нуклеотид цитозин в позиции 677 заменен тимидином. При обследовании больных СД1 было выявлено, что частота встречаемости аллеля Т гена *MTHFR* составила 51%, а у больных СД2 – 60%. У больных ХГН с сохраненной функцией почек аллель Т обнаруживался в 50% случаев, а у больных ХПН – в 58%. Пациенты с ХПН имели более высокий процент встречаемости мутации *MTHFR*, чем в основной популяции и чем у больных с сохраненной функцией почек.

Выводы. 1. Мутации в генах протромбина и *MTHFR* у больных СД2 являются факторами риска разви-

тия тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а для больных СД1 риск тромбозов ТЭЛА опосредован мутациями Лейден и *MTHFR*. 2. Риск развития тромбозов и ТЭЛА возрастает при сочетании нескольких мутаций. Так, при наличии одной мутации в гене *MTHFR*, риск развития тромбозов и ТЭЛА у больных ХГН имеет отношение шансов (OR) 1,66 (ДИ 95% (1,09–2,91)), в то время как при присоединении еще 2 мутаций: в гене протромбина и мутации Лейден риск увеличивался в 1,3 раза (OR) и был уже равен 2,22 (ДИ 95% (1,9–6,16)).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 20 с.
2. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Иванчук И.И., Сазонов А.Э., Калюжин В.В. Распределение частот генотипов и аллелей в генах II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы среди населения г. Томска. Медицинская генетика. 2008; 71(5): 35–37.
3. Kabukcu S. The frequency of factor V Leiden and concomitance of factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation and methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of denizli. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2007; 13(2): 166–171.
4. Katakami N, Mitsuyoshi T, Kaneto H, Shimizu I, Ohno K, Ishibashi F, Osonoi T. Accumulation of gene polymorphisms related to plaque disruption and thrombosis is associated with cerebral infarction in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010; 33(2): 390–395.
5. Undas A, Wiek I, Stepień E, Kyszyński Z, Tracz W. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. Diabetes Care. 2008; 31: 1590–1595.
6. Wakim-Ghorayeb SF, Keleshian SH, Timson G et al. Factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A single-nucleotide polymorphisms in type 2 diabetes mellitus. Am. J. Hematol. 2005; 80(1): 84–86.

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕПРОДУКЦИИ: ИЗ ЛАБОРАТОРИИ В КЛИНИКУ

Д.Н. СИЛАЧЕВ, К.В. ГОРЮНОВ, Ю.А. ШЕВЦОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, ул. Академика Опарина, 4

E-mail: d_silachev@oparina4.ru

Введение. В настоящее время в медицине активно развиваются новые направления, такие, например, как клеточные технологии (КТ). КТ — это комплекс клеточных и молекулярно-генетических инженерных подходов, направленных на достижение терапевтического эффекта с минимальными негативными последствиями для организма. Сюда относят: адресную доставку лекарств, терапию стволовыми клетками и их везикулами, борьбу с онкологическими и генетическими заболеваниями. Немалых успехов КТ достигли и в репродукции.

Цель. Задачей данной работы являлся анализ последних достижений клеточных технологий в области репродукции, поиск новых трендов и будущих социально значимых направлений исследований, способных привлечь интерес как исследователей, так и клиницистов.

Материалы и методы. Проведен анализ литературы по обозначенной тематике в базе данных PubMed в период с 2000—2019 гг.

Результаты. Анализ литературы выявил 2 основных прикладных направления исследований клеточных технологий в области репродукции — это применение стволовых клеток, в частности МСК и секретируемых ими МВ — мембранных билипидных экзосом диаметром до 100 нм, обладающих паракринной функцией, а также способностью адресной доставки отдельных клеточных компонентов [4]. МСК являются привлекательным объектом клеточной терапии для исследователей в связи с их доступностью для получения из всех органов и тканей организма, а также широким спектром секреции биологически активных молекул (секретомом), включающим проангиогенные, иммуномодулирующие, антифиброзные, антиапоптотические факторы, оказывающим позитивный и поддерживающий эффект на регенерацию и гомеостаз тканей и органов. Исследования с применением животных моделей показали большой потенциал использования МСК в области репродукции. Так, введение МСК мышам с экспериментально вызванной преэклампсией способствовало быстрому купированию развития синдрома, что говорит о способности МСК регулировать воспалительный процесс [6]. МСК также способствовали заживлению и восстановлению эпителия фаллопиевых труб у крыс после повреждения этанолом, что свидетельствует об их регенеративном потенциале при репарации ткани [1]. Также отмечен

позитивный эффект применения МСК в терапии синдрома Ашермана [7] и защите крыс от прерывания беременности, вызванного бромкриптином [2]. Помимо доклинических исследований, на данный момент уже зарегистрирован ряд клинических испытаний с применением МСК из различных источников для терапии азооспермии, атрофии эндометрия и синдрома истощения яичников. Использование МВ имеет свои преимущества перед МСК, в частности, МВ можно получать в больших количествах и концентрациях за меньшее время, так как их секреция является стабильной и падает только при старении клеточной популяции. На данный момент предпринимаются попытки использования МВ для лечения проблемы бесплодия и репродуктивного старения. Было обнаружено, что МВ, секретируемые кумулюсными и гранулезными клетками, необходимы для качественного фолликулогенеза [5]. Также показана необходимость простасом, секретируемых эпителием предстательной железы, для обеспечения мужской фертильности [3]. В связи с этим предполагается использовать комбинации везикулярных препаратов, сочетающих в себе везикулы от МСК, а также фолликулярной жидкости/семенной плазмы для терапии женского и мужского бесплодия.

Заключение. Таким образом, как МСК, так и МВ являются перспективным методом для терапии репродуктивных патологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Almasry SM, Elfayomy AK, El-Sherbiny MH. Regeneration of the Fallopian Tube Mucosa Using Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation After Induced Chemical Injury in a Rat Model. *Reproductive Sciences* (Thousand Oaks, Calif.). 2018; 5 (25): 773–781.
2. Chen X et al. Therapeutic effects of Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells on rat abortion models. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016; 8 (42): 972–982.
3. García-Rodríguez A et al. Human prostasomes from normozoospermic and non-normozoospermic men show a differential protein expression pattern. *Andrology*. 2018; 4 (6): 585–596.
4. Morrison TJ et al. Mesenchymal Stromal Cells Modulate Macrophages in Clinically Relevant Lung Injury Models by Extracellular Vesicle Mitochondrial Transfer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017; 10 (196): 1275–1286.
5. Silveira JC da et al. Cell-secreted vesicles containing microRNAs as regulators of gamete maturation. *The Journal of Endocrinology*. 2018; 1 (236): R15–R27.
6. Chatterjee P et al. Human placenta-derived stromal cells decrease inflammation, placental injury and blood pressure in hypertensive pregnant mice. *Clinical Science* (London). 2016; 130 (7): 513–523.
7. Сухих Г.Т. и др. возможности клеточной терапии синдрома Ашермана // Акушерство и гинекология. 2018; 5: 20–29.

ПОВЫШЕНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ ТРАДИЦИОННО ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ПУТЕМ СОЗДАНИЯ ЭКСПЕРТНО-АНАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ ТИПОВЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

А.В. СОЛОМЕННИКОВ¹, А.И. ТЮКАВИН¹, Н.А. АРСЕНИЕВ²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

E-mail: Solomen33@mail.ru

Введение. В настоящее время ценность того или иного теста определяется прежде всего аналитическим значением самого теста. Однако одни и те же лабораторные тесты могут иметь разное звучание в зависимости не только от индивидуальных особенностей и клинической ситуации, но и их интерпретации [1].

Целью настоящего исследования являлись разработка и апробирование нового подхода к анализу получаемых индивидуальных значений лабораторных данных, существенно расширяющему информативность общеклинических рутинных исследований.

Материалы и методы исследования. Разработка и апробация предлагаемого метода анализа результатов лабораторных данных осуществлялись в рамках стратегии «Data Mining» [2] с использованием архивной базы данных, включавшей в себя результаты обследования 200 пациентов различных отделений. В качестве исходных данных использовали «панели» показателей гемограммы (клинический анализ крови) [3] или электролитов [4], определявшихся по стандартным методикам. Далее методика математической обработки полученных данных включала в себя последовательное математическое преобразование исходных данных, создание «панели» соотношений определявшихся параметров, формирование индивидуальной группы на основе базового массива (кластеризация) и построения матричных таблиц. В конечном счете, после всех проделанных действий, получали в форме матрицы не только значение влияния (значение коэффициента корреляции; ККр) динамики абсолютных значений анализируемого показателя на структурные изменения в «интегральной» линейке опорных точек «панели» соотношений, но и избирательные значения совпадения особенностей ее «деформации» с ростом абсолютных значений других определявшихся показателей. Предполагается, что наличие достоверного совпадения между сопоставляемыми «панелями» свидетельствует об участии этих элементов в едином механизме формирования «специфических» изменений анализируемой панели. Все математические действия осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

Полученные результаты. Выборка на основе анализа индивидуальных данных пациентов демонстрировала возможность выявления избирательных, высоко достоверных связей между динамикой целевых показателей и другими определявшимися показателями.

Так, при росте гемоглобина и гематокрита по результатам обработки гемограммы можно было выделить комплекс связей, которые «укладывались» в такие типовые процессы, как преобладание респираторных потерь воды с компенсаторным снижением фильтрационной активности почек; преобладание изменений, соответствующих вне почечным и не респираторным потерям жидкости и электролитов с формированием метаболического алкалоза; преобладание изменений, соответствующих внутриклеточной дегидратации на фоне гипергликемии и высокой фильтрационной активностью почек с сохранением кислотовыводящей функции почек; потеря жидкости с сохранением фильтрационной активности почек на фоне почечного ацидоза; «соль -теряющая почка» [3].

Высокие значения калия по соотношениям в «панели» электролитов могли входить в комплексы: ацидоз на фоне снижение фильтрационной функции почек и сердечной недостаточности, ацидоз и снижение активности почечной элиминации без сердечной недостаточности, надпочечниковую недостаточность [4]. Все указанные процессы имели хорошо отличающиеся друг от друга достоверные признаки в изменениях структуры выбранных показателей.

Заключение. Проведенные исследования и их анализ обосновывают перспективность продолжения разработки методов экспертно-аналитических систем для дифференциальной диагностики типовых патологических расстройств, в том числе и при патологии беременных. Предлагаемая методика может быть легко внедрена в работу любого ЛПУ и существенно расширить информативность рутинных лабораторных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эмануэль В.Л. Лабораторная диагностика заболеваний почек. Изд.2-е. СПб., Тверь ООО «Издательство «Трилада», 2006. С. 190–226.
2. Arun Pushpan, Ali Akbar N. Data Mining Applications in Healthcare/ IOSR Journal of Computer Engineering (IOSR-JCE) (NCDMC-2017) e-ISSN: 2278-0661, p-ISSN: 2278-8727 PP 04-07.
3. Соломенников А.В., Умеров А.Х., Трунин Е.М., Курдыев И.Г., Деменко В.В. Диагностика комплексных изменений структуры гемограммы на фоне роста гемоглобина как экспресс-метод определения расстройств водно-электролитного обмена у пациентов в критическом состоянии. Медицина катастроф. 2017; 2(97): 42–46.
4. Соломенников А.В., Корноухова Л.А., Умеров А.Х., Чернов А.В. Перспективы создания систем экспресс-оценки некоторых критических состояний пациентов при ограниченной лабораторной базе и возможность их применения в чрезвычайных ситуациях. Медицина катастроф. 2016; 2(94): 37–42.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ МИНСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

И.В. СТУКАЛОВА, Е.В. ГАПЕЕНКО

ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

E-mail: istukalova@tut.by

Введение. Ранняя и своевременная диагностика предраковых заболеваний и рака шейки матки является важнейшей задачей современной онкологической службы и здравоохранения в целом. В 2017 заболеваемость раком шейки матки в Республике Беларусь составила 19,1 на 100 000 тысяч населения. Данная патология занимает одну из лидирующих позиций среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин и все чаще обнаруживается в молодом возрасте. Одним из этиологических факторов возникновения рака шейки матки является вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Опухоль имеет длительный период развития, поэтому оправданным является выявление и идентификация ДНК вируса папилломы человека как можно раньше. Важным моментом является внедрение скрининговых программ.

Цель и задачи. Проанализировать распространенность ВПЧ ВКР 12 высококанцерогенных типов в возрастной группе женщин от 25 до 40 лет, проживающих на территории Минской области Республики Беларусь, провести его количественную оценку, а также оценить распределение по филогенетическим группам.

Материалы и методы. Объектом исследования послужили гинекологические соскобы эпителиальных клеток шейки матки 1003 женщин, которые проходили обследование в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова. Количественная оценка вирусной нагрузки проводилась методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с применением набора реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» (РФ, Москва), на приборе CFX96TM («BioRad», США).

Результаты. Установлено, что ДНК ВПЧ ВКР была обнаружена у 130 (12,9%) женщин. Чаще всего встречалась клинически малозначимая вирусная нагрузка ($Ig < 3$), она была выявлена у 52 (40%) женщин. Распределение по филогенети-

ческим группам (фил.гр.) выглядело следующим образом: в 26 (50%) случаях обнаружена фил. гр. А9, в 13 (25%) фил.гр. А7 и в 10 (19,2%) фил.гр. А5/А6. При этом у 1 обследованной (1,9%) выявлены одновременно филогенетические группы А7 и А5/А6, а у 2 (3,9%) А9 и А5/А6 фил.гр. Клиническая значимая вирусная нагрузка (Ig от 3 до 5) выявлена у 35 (26,9%) женщин. В этой группе фил.гр. А9 выявлена у 18 (51,4%) женщин, А7 у 8 (22,9%), фил.гр. А5/А6 обнаружена у 6 (17,2%). Также, у 2 (5,7%) женщин идентифицированы одновременно А9 и А5/А6 фил. гр., а у 1 (2,8%) А9 и А5/А6 фил. гр. У 43 (33,1%) женщин была выявлена клинически значимая повышенная вирусная нагрузка ($Ig > 5$). При этом фил.гр. А9 обнаружена у 20 (46,5%) женщин, фил.гр. А7 у 5 (11,6%), а А5/А6 фил.гр., также была обнаружена у 5 (11,6%) женщин. Также у части женщин была обнаружена ДНК ВПЧ ВКР нескольких филогенетических групп. Так, у 6 (14%) женщин одновременно выявлена А9 и А7 фил.гр., у 3 (7%) А9, А7 и А5/А6 фил.гр., у 3 (7%) А9 и А5/А6 фил.гр. и у 1 (2,3%) А7 и А5/А6 фил.гр.

Выводы. Инфицированность вирусом папилломы человека в анализируемой группе женщин репродуктивного возраста (от 25 до 40 лет) составила 12,96%. Установлено, что в большинстве случаев выявлена низкая вирусная нагрузка ДНК ВПЧ ВКР ($Ig < 3$) у 52 (40%) женщин. ДНК вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска филогенетической группы А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) в исследуемой когорте встречалась чаще всего и идентифицирована у 64 (57,65%) женщин. Исследования по раннему выявлению инфицирования вирусом папилломы человека продолжают-ся и окончательные итоги можно будет подвести после завершения проекта.

Примечания

РШМ – рак шейки матки

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВКР – высокого канцерогенного риска

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ПЦР – полимеразная цепная реакция

Фил.гр. – филогенетическая группа

ВЫЯВЛЕНИЕ ДНК ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

И.В. СТУКАЛОВА¹, Е.В. ГАПЕЕНКО¹, А.А. ШАЛЬКЕВИЧ², В.О. МАЙОРОВА¹

¹ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск

²ГУ РНПЦ детской хирургии, Минск, Федеральное государственное бюджетное учреждение

E-mail: istukalova@tut.by

Актуальность. В структуре вирусных заболеваний герпетические инфекции занимают одну из лидирующих позиций и входят в число самых актуальных проблем педиатрии. Вирусам группы герпеса отводится особая роль, т.к. они являются наиболее распространенными, плохо контролируемые и отличаются многообразием вызываемых заболеваний, которые достаточно часто принимают хроническое течение и могут привести к возникновению тяжелой патологии.

Особо опасно персистирование герпетической инфекции для беременных женщин, поскольку с высокой долей вероятности оно может пагубно повлиять на развитие плода. Современные методы молекулярно-генетической диагностики позволяют выявлять ДНК вирусов на ранней стадии инфицирования и соответственно помогают в своевременной постановке диагноза и назначении эффективной этиотропной терапии. А также, позволяет предупредить прогрессирование заболевания и развитие различного рода осложнений.

Цель исследования. Оценить частоту обнаружения ДНК цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барр в биологическом материале детей раннего возраста с врожденными пороками сердца (ВПС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материалы и методы. Объектом исследования послужил биологический материал (цельная кровь) 363 детей с врожденными пороками развития сердца и желудочно-кишечного тракта. А также 57 проб мочи детей раннего возраста с врожденными пороками желудочно-кишечного тракта. Все дети находились на стационарном лечении в ГУ РНПЦ детской хирургии. Идентификация ДНК цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барр осуществлялась методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с применением наборов реагентов «АмплиСенс CMV-FL», «АмплиСенс EBV-скрин/монитор-FL» (РФ, Москва). Все молекулярно-

генетические исследования проводились в ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова с использованием оборудования CFX96TM («BioRad», США).

Результаты. Проанализировано 363 образца цельной крови детей с врожденными пороками развития сердца и желудочно-кишечного тракта. При этом 125 (34,4%) образцов крови, принадлежали детям с врожденными пороками сердца и 238 (65,6%) желудочно-кишечного тракта. В группе с ВПС анализ результатов молекулярно-генетических исследований показал, что в 5 (4%) случаях в исследуемом материале (цельная кровь) была обнаружена ДНК цитомегаловируса, в 8 (6,4%) ДНК вируса Эпштейна-Барр. При этом в 112 (89,6%) пробах ДНК вирусов обнаружено не было. В группе детей с врожденными пороками развития ЖКТ установлено, что у 17 (7,14%) была выявлена ДНК цитомегаловируса, у 8 (3,36%) ДНК вируса Эпштейна-Барр. У 100 (80%) пациентов ДНК ни цитомегаловируса, ни вируса Эпштейна-Барр не была обнаружена. На наличие ДНК цитомегаловируса исследовалось 57 образцов мочи детей с врожденными пороками ЖКТ. В результате проведенных исследований установлено, что ДНК вируса была выявлена в 17 (29,82%) случаях.

Выводы. Исследования показали, что чаще всего в биологическом материале была идентифицирована ДНК цитомегаловируса. При этом в группе детей с врожденными пороками ЖКТ, она была выявлена в 17 (7,45%) случаях, а у детей с врожденной патологией сердца в 5 (4%). Обращает на себя внимание достаточно частое выявление ДНК цитомегаловируса в моче пациентов с врожденной патологией ЖКТ.

Примечания

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ВПС – врожденный порок сердца

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ДИАГНОСТИКА РАННИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У РАБОТНИЦ ГОРНО-ОБОГАТИТЕЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Г.В. ТИМАШЕВА¹, А.М. МАСЯГУТОВА¹, М.К. ГАЙНУЛЛИНА¹, А.З. ФАГАМОВА²

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа, ул. Ст. Кувыкина, 94

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, ул. Ленина, 3

E-mail: gulnara-vt@yandex.ru

Охрана здоровья женщин репродуктивного возраста, совмещающих работу с материнством, приобретает особую значимость при современной кризисной демографической ситуации. В Республике Башкортостан горнодобывающая отрасль представлена предприятиями по добыче и обогащению медных и медно-цинковых, колчеданных руд, самым современным из которых является ОАО «Учалинский горно-обогатительный комбинат», где добывается 70% российского цинка и 30% меди. Удельный вес работников, занятых во вредных и опасных условиях труда, на предприятиях по добыче полезных ископаемых в Республике Башкортостан в 2014–2015 гг. составил 55,2–55,7%. К числу вредных факторов рабочей среды и трудового процесса в указанных производствах отнесены аэрозоли преимущественно фиброгенного действия (кремний диоксид, пыль медно-сульфидных руд), вибрация, шум, неблагоприятный микроклимат [1]. Актуальность исследований определяется необходимостью комплексного подхода к изучению репродуктивного здоровья работниц горно-обогатительных производств.

Целью работы является оценка ранних метаболических нарушений у работниц, занятых переработкой медно-цинковых руд.

Материал и методы. Были обследованы 535 женщин-работниц, из них 407 человек из основной группы и 128 работниц – в контрольной группе, условия труда которых не связаны с неблагоприятными факторами производства. Лабораторные исследования включали гематологические, биохимические (уровень холестерина, глюкозы, мочевой кислоты, активность АСТ, АЛТ), иммунологические (иммуноглобулины), определяли уровень гормонов щитовидной железы.

Результаты. Анализ полученных результатов установил, что активность АсАТ и АлАТ в сыворотке крови у большинства работниц основной группы в пределах нормы, в то же время средние значения были выше, по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$. Гиперхолестеринемия (более 5,2 ммоль/л) была установлена у 55,6% работниц основной группы, частота которой почти в 2 раза превышала таковую у лиц контрольной группы.

Среднегрупповые значения уровня глюкозы и мочевой кислоты в пределах нормы. Содержание иммуноглобулина Е в сыворотке крови работниц обеих групп не выходило за границы нормальных значений и не имело достоверных различий ($89,6 \pm 42,7$ кЕ/л в основной и $74,2 \pm 36,8$ кЕ/л в контрольной группах).

Оценка состояния щитовидной железы выявила, что уровень регулирующего гормона гипофиза тиреотропного гормона (ТТГ) у работниц основной группы достоверно выше в 1,6 раза по сравнению с контролем ($2,4 \pm 0,2$ мкМЕ/мл в основной и $14,5 \pm 0,1$ мкМЕ/мл в контрольной группах), что указывает на снижение функции щитовидной железы. Уровень тироксина ($12,25 \pm 2,71$ пМ/л), антител к тиреоглобулину ТГ ($16,16 \pm 3,4$ ЕД/мл) у работниц основной группы определялись в пределах нормы. Уровень антител к тиреопероксидазе (ТПО) у работниц основной группы в среднем составил 64,3 ЕД/мл, что выше референтных значений и достоверно выше уровня данных антител в контрольной группе в 2,6 раза. Данные изменения, вероятно, – проявление аутоиммунного процесса в щитовидной железе у обследованных. Полученные результаты характеризуют нарушения функционального состояния щитовидной железы, что, в свою очередь, является одной из причин нарушения репродуктивного здоровья работниц предприятия, развивающиеся под воздействием неблагоприятных факторов производства, что согласуется с ранее проведенными исследованиями (2).

Заключение. Анализ результатов подтверждает значимость комплексного лабораторного обследования для выявления ранних метаболических нарушений, что позволит сохранить репродуктивное здоровье работниц горно-обогатительных производств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каримова Л.К., Сербряков П.В., Шайхисламова Э.Р., Яцын И.В. Профессиональные риски нарушения здоровья работников, занятых добычей и переработкой полиметаллических руд. Уфа-Москва: ООО «Принт-2», 2016. 337 с.
2. Лозовая Е.В., Гайнуллина М.К., Каримова Л.К. Горно-обогатительные фабрики – фактор риска развития нарушений репродуктивного здоровья работниц. Медицинский вестник Башкортостана. 2012; 3: 8–10.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНА *UGE* В ШТАММАХ *KLEBSIELLA SPP.*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

А.В. УСТЮЖАНИН, Г.Н. ЧИСТЯКОВА, И.И. РЕМИЗОВА, Т.Г. СМИРНОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: ust103@yandex.ru

Введение. В настоящее время большое внимание уделяется изучению вирулентных штаммов *Klebsiella spp.* В опубликованных статьях отмечено, что кишечник детей первого года жизни могут колонизировать штаммы *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*, обладающие достаточно большим спектром генетических детерминант, обеспечивающих патогенность бактерий [1]. Ген *uge* кодирует фермент уридин-дифосфат-галактуронат-4-эпимеразу, участвующий в синтезе липополисахарида, одного из факторов вирулентности [2]. *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca* часто обнаруживаются в пробах фекалий от детей первого года жизни, микробиоценоз кишечника которых характеризуется динамическими изменениями, а иммунная система — морфо-функциональной незрелостью. Вместе с тем *Klebsiella pneumoniae* может быть этиологическим агентом пневмонии, воспалительного процесса мочеполового тракта [3]. В связи с достаточно высокой частотой встречаемости *Klebsiella spp.* в качестве возбудителя неонатальных инфекций, широким распространением во внутрибольничной среде, детекция генов патогенности среди бактерий, выделенных от детей, находящихся в стационаре, является актуальной.

Цель исследования — определить частоту встречаемости гена *uge* в штаммах *Klebsiella spp.*, выделенных от недоношенных детей различного гестационного возраста.

Материалы и методы. Исследовано 8 штаммов *Klebsiella pneumoniae* и 9 штаммов *Klebsiella oxytoca*, выделенных из проб фекалий (16) и мочи (1) от недоношенных детей с внутриутробной инфекцией. Наличие гена *uge* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров 5'-TCTTCACGCCTTCCTTCACT-3'

и 5'-GATCATCCGGTCTCCCTGTA-3' (ООО «Синтол») [1]. Детекцию продуктов амплификации осуществляли с помощью интеркалирующего красителя SYBR Green I. ДНК бактериальных клеток выделяли из взвеси суточной культуры с использованием набора ДНК-экстрактант -2 (ООО «Синтол») согласно инструкции производителя.

Результаты. Ген *uge* обнаружен у 4 из 8 штаммов *Klebsiella pneumoniae* и у 1 из 9 штаммов *Klebsiella oxytoca*. Ген *uge* чаще обнаружен в штаммах *Klebsiella pneumoniae*, чем *Klebsiella oxytoca*. Возможность детекции описанного гена позволяет приблизиться к оценке вирулентности бактерий.

Заключение. Таким образом, штаммы *Klebsiella spp.* могут обладать патогенным потенциалом и вызывать инфекционно-воспалительные процессы у группы детей с морфофункциональной незрелостью иммунной системы. Молекулярно-генетическая детекция генов позволяет дать более подробную характеристику госпитальных штаммов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бухарова Е.В. Детекция некоторых генетических маркеров факторов патогенности в аутоштаммах *Klebsiella spp.* у детей первого года жизни / Е.В. Бухарова, С.М. Попкова, Е.Б. Ракова, Ю.П. Джиоев, Е.И. Иванова, Н.М. Шабанова, У.М. Немченко. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2014; 2 (96): 58–62.
2. Фурсова Н.К. Филогенетическое родство генов, ответственных за синтез липополисахарида и капсулы, в штаммах *Klebsiella pneumoniae* разных сиквенс-типов. 1-й микробиологический конгресс: сборник тезисов/под ред. д.б.н. Решетиловой Т.А. М.: ООО «Вода: химия и экология», 2017. 131–132.
3. Chi-Tai Fang. *Klebsiella pneumoniae* Genotype K1: An Emerging Pathogen That Causes Septic Ocular or Central Nervous System Complications from Pyogenic Liver Abscess / Chi-Tai Fang, Shau-Yan Lai, Wen-Ching Yi, Po-Ren Hsueh, Kao-Lang Liu, Shan-Chwen Chang. Clinical Infectious Diseases. 2007; 45: 284–293.

ГЕННЫЙ КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РИСК ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н. ФЕТИСОВА^{2,1}, А.И. МАЛЫШКИНА^{1,2}, И.А. ПАНОВА¹,
Е.А. РОКОТЯНСКАЯ¹, Н.С. ФЕТИСОВ¹, С.Ю. РАТНИКОВА¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: ivgenlab@gmail.com

Введение. Генная сеть предрасположенности к развитию артериальной гипертензии (АГ) и преэклампсии (ПЭ) широка и включает, в частности, гены ангиотензин-альдостероновой системы, негативные варианты которых отмечены у пациенток с преэклампсией [1, 2, 3]. Актуальным остается вопрос ранней диагностики у пациентки высокого риска развития гипертензивных осложнений беременности с целью своевременной их профилактики. Целью исследования явилось изучение особенностей полиморфизма генов, участвующих в регуляции тонуса сосудистой стенки, у пациенток с ХАГ и женщин с ХАГ и присоединившейся преэклампсией в зависимости от достижения уровня целевого артериального давления.

Материал и методы. В условиях ФГБУ ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова МЗ РФ было обследовано 184 женщин в сроке от 20 до 36 недель гестации: у 98 пациенток имела место хроническая АГ (ХАГ), у 86 ХАГ с присоединившейся ПЭ. Все обследованные являлись жительницами Ивановской области и были русскими по национальной принадлежности. Определение полиморфизмов *ADD1* G1378T (rs4961), *AGT* T704C (rs699), *AGT* C521T (rs4762), *AGTR1* A1166C (rs5186), *AGTR2* G1675A (rs1403543), *CYP11B2* C(-344)T (rs1799998), *GNB3* C825T (rs5443), *NOS3* T(-786)C (rs2070744), *NOS3* G894T (rs1799983) осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора «Кардиогенетика. Гипертония» («ДНК-технология», Россия). Статистический анализ проводили с помощью программы StatSoft STATISTICA 6.0. Для сравнения показателей использовали критерий χ^2 . Рассчитывали показатель отношения шансов (OR), приводя 95% доверительный интервал (95% CI).

Результаты. Установлено, что в генотипе пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ достоверно чаще, чем у женщин с ХАГ отмечается присутствие *AGT* 704C (60,5 и 42,9%, $p=0,03$, OR=2,03 (1,13-3,69)), *CYP11B2* (-344)T (61,9 и 42,7 %, $p=0,02$, OR=2,17 (1,19-3,97)), *GNB3* 825T/T (14,3 и 2,0%, $p=0,03$, OR=7,8 (1,09-188,8)), а также сочетанное присутствие указанных генных и генотипических вариантов (14,6 и 0%, $p=0,03$, OR=8,1 (1,13-194,2)). У беременных женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ наиболее часто применялась комбинированная схема антигипертензивной терапии, что было связано с более высокими цифрами среднего АД при поступлении

в стационар и затрудняло достижение целевого уровня АД при назначении одного лекарственного средства. Пациентки с ХАГ, напротив, достоверно чаще получали однокомпонентную терапию, однако при отсутствии достижения целевого уровня АД им требовалось назначение комбинированной терапии. Необходимость назначения нескольких антигипертензивных препаратов у женщин с ХАГ сочеталась с присутствием в генотипе женщин аллеля *AGT* 704C в 75,0% случаев против 35,7% при достижении целевого уровня АД на фоне монотерапии ($p=0,02$, OR=5,2 (1,17-28,49)). У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ необходимость применения комбинированной терапии ассоциировалась с генотипом *GNB3* 825T/T в 30,8% случаев, что было достоверно чаще, чем при достижении целевого уровня АД при приеме одного антигипертензивного средства (3,6%, $p=0,04$, OR=1,4 (1,12-1,87)). Сочетанное присутствие в генотипе *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344) T и *GNB3* 825T/T было отмечено у 14,6% пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ, не достигших уровня целевого АД на фоне монотерапии, что потребовало включения в комбинированную схему лечения гипертензионного синдрома препаратов второй линии. Таким образом, наличие в генотипе беременных с ХАГ, в том числе с присоединившейся ПЭ, неблагоприятных полиморфных вариантов в генах ангиотензиногена и гуанинсвязывающего белка сочетается с резистентностью к однокомпонентной антигипертензивной терапии, что требует назначения комбинированной схемы лечения у данной категории пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции сосудов, у женщин с угрожающими преждевременными родами / Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Назарова А.О., Жолобов Ю.Н., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С., Назаров С.Б. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2017. №3. С. 82-87.
2. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / Фетисова И.Н., Панова И.А., Малышкина А.И., Фетисов Н.С., Ратникова С.Ю., Рокотянская Е.А. // «Таврический медико-биологический вестник». 2017. Выпуск 2. Акушерство, гинекология и перинатология. Т. 20, №2. С. 160-165.
3. Генетические аспекты преэклампсии / Фетисова И.Н., Панова И.А., Малышкина А.И., Рокотянская Е.А., Ратникова С.Ю., Смирнова Е.В., Фетисов Н.С., Назарова А.О. // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С. 1040.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

С.В. ХАБАРОВ^{1,2,3}, О.В. ДЕНИСОВА¹, В.М. ДЕВИЧЕНСКИЙ¹

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91

²ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, г. Тула, ул. Болдина, 128

³ООО «ВИТРОМЕД», г. Москва, Волоколамский проезд, 1а

E-mail: s.v.habarov@mail.ru

Введение. В наши дни распространенность дефицита железа является самым распространенным дефицитом питательных веществ в мире. По данным ВОЗ, железодефицитной анемией (ЖДА) страдают около 2 млрд жителей планеты [1, 2]. Доля ЖДА в общей популяции беременных, определенная по уровню гемоглобина (HGB/Hb) в венозной крови, колеблется от 21 до 80% и от 49 до 99% случаев при определении по уровню сывороточного железа (СЖ) [3–5].

К завершению этого ответственного этапа в жизни женщины железодефицитное состояние (ЖДС) формируется почти у каждой беременной [6–8].

Латентный дефицит железа выявляется при полном истощении запасов железа и эритропоэтина в костном мозге и характеризуется отсутствием явных клинических признаков ЖДС и гематологическими показателями (содержание гемоглобина, гематокрита и эритроцитов в пределах нижней границы референтного диапазона, отсутствием морфологических изменений эритроцитов), однако обнаруживается уменьшение концентрации сывороточного ферритина (СФ).

Важнейшими свойствами ЖДС являются их успешная коррекционная обратимость и реальность их профилактики. Даже на самых начальных латентных стадиях гипосидероз имеет лабораторные признаки, которые позволяют его обнаруживать и, следовательно, проводить своевременное лечение [9].

Цель. Оценить распространенность латентного дефицита железа и преклинических стадий анемии у женщин в начальный гравидарный период путем оценки уровня СФ.

Материалы и методы. В ретроспективном анализе участвовали 278 женщин, в возрасте от 22 до 53 лет (средний возраст $34,2 \pm 3,8$ года), забеременевших в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО) и состоявших на учете по беременности в Клинике «ВитроКлиник» ООО «ВИТРОМЕД» в период с 2015 по 2018 гг.

Всем пациенткам, включенным в исследование, кроме общеклинического обследования крови, включавшего оценку эритропоэза (гемоглобин (HGB/Hb); гематокрит (HCT/Ht); эритроциты (RBC); средний объем эритроцита (MCV); среднее содержание (MCH) и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC); ширину распределения эритроцитов по объему — индекс анизоцитоза (RDW)), определялся уровень СФ.

Анализ на СФ проводился методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на анализаторе Siemens Immulite 2000® (США).

Оценка запасов железа в организме беременных пациенток проводилась с учетом референсных значений СФ, составляющих у женщин 30–140 нг/мл.

Все гематологические исследования осуществлялись в клинико-диагностической лаборатории «ДиаЛаб».

Статистически полученные данные обрабатывались с помощью программы STATISTICA 10.0 фирмы StatSoft Inc.

Результаты. У 20 беременных (7,1%) при первом обращении по анамнестическим данным и результатам предоставленных анализов диагностированы различные формы некомпенсированной хронической анемии (уровень Hb составил ниже 110 г/л), 15 беременных (5,4%) по поводу выявленного в предгравидарном периоде ферродефицита принимали различные железосодержащие препараты. Клинико-лабораторное обследование, а также оценка показателя СФ у оставшихся 243 пациенток выявили следующее: 86 беременных (35,4%) не имели отклонений в уровне железа, у 54 (22,2%) обнаружены те или иные лабораторные отклонения в системе эритропоэза, говорящие об уже глубоко запущенном состоянии, в сочетании с уменьшением уровня СФ; у 103 (42,4%) отмечено снижение лишь показателей СФ (латентный дефицит железа). Всем женщинам с ферродефицитом проведено амбулаторное лечение препаратами железа с лабораторным гематологическим контролем, включая СФ.

Заключение. К началу периода гестации у обследованных пациенток ЖДС выявлено у двух третей беременных (64,6%), причем у более половины из них — лишь путем определения уровня СФ, что позволяет рекомендовать данный показатель для включения в скрининговое обследование беременных женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ломова Н.А., Дубровина Н.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Быстрая коррекция дефицита железа у беременных: обзор современных возможностей. Русский медицинский журнал. 2017; 2: 121–124.
2. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике: информационный бюллетень / авт.-сост. И.Д. Ипастова, Ю.А. Бриль; под ред. Т.В. Галиной. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016. 24 с.

3. Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Федорова М.М. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа: учебное пособие. 3-е изд., перераб. М. – Тверь: Триада, 2014. 74 с.: ил.
4. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных. Современная профилактика и терапия. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2016; 1-2 (14): 34-41.
5. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Докуева Р.С.-Э. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Медицинский совет. Мать и дитя. 2017; 13: 58-62.
6. Лозутова Л.С. Анемия у беременных: вопросы этиологии, диагностики и лечения. Русский медицинский журнал. 2016; 5: 290-293.
7. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. Am J Hematol. 2016; 91 (1): 8-11.
8. Schantz-Dunn J, Robert L. Recognize and treat iron deficiency anemia in pregnant women. OBG Manag. 2017; 29 (12): 8-11.
9. Camaschella C. Iron-Deficiency. N Engl J Med. 2015; 372 (19): 1832-1843.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН.

С.В. ХАБАРОВ^{1,2,3}, О.В. ДЕНИСОВА¹, В.М. ДЕВИЧЕНСКИЙ¹

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91

²ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, г. Тула, ул. Болдина, 128

³ООО «ВИТРОМЕД», г. Москва, Волоколамский проезд, 1а

E-mail: s.v.habarov@mail.ru

Введение. Недостаточность витамина D является метаболической пандемией XXI в. Причины развития недостаточности и дефицита витамина D многообразны и связаны с географическим расположением местности проживания, неадекватным питанием, нарушением абсорбции и деградации холе- и эргокальциферола в организме. Основную группу риска по развитию дефицита витамина D составляют дети до 5 лет, пожилые люди, женщины репродуктивного возраста, особенно в период беременности и лактации [1, 2].

В настоящее время получены убедительные данные о связи метаболизма витамина D и формирования ряда осложнений гестационного периода [3]. Согласно докладу ВОЗ (2012), дефицит витамина D во время беременности способствует развитию нарушений имплантации, плацентации, невынашивания и недонашивания беременности, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, остеопении и остеопороза, внутриутробной инфекции плода и новорожденного, рождению маловесных детей, развитию у них скелетных нарушений вследствие рахита.

Цель. Изучить распространенность дефицита витамина D у беременных женщин и обосновать необходимость обследования данного контингента пациенток на 25(ОН)D для подбора оптимальной терапевтической дозы витамина D в зависимости от исходной концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 108 женщин, в возрасте от 24 до 53 лет (средний возраст $34,8 \pm 4,5$ года), состоявших на учете по беременности в Клинике «ВитроКлиник» ООО «ВИТРОМЕД» в период с 2017 по 2019 гг.

Для оценки насыщенности организма витамином D всем пациенткам в дополнение к общеклиническому обследованию в соответствии с Приказом МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» проводилось определение концентрации в плазме крови его промежуточного метаболита – 25-гидроксивитамина D [25(ОН)D]. Исследование осуществлялось в клинико-диагностической лаборатории «ДиаЛаб» на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе ADVIA Centaur XP® (Siemens Healthcare Diagnostics, Ирландия).

Оценка обеспеченности витамином D организма обследованных женщин проводилась на основании клинических рекомендаций, разработанных Российской ассоциацией эндокринологов по между-

народным данным. Референсные значения уровня 25(ОН)D составляли:

- адекватный уровень – 30 нг/мл и более (75 нмоль/л и более),
- недостаточность – от 20 нг/мл и более до менее 30 нг/мл (от 50 нмоль/л до менее 75 нмоль/л),
- дефицит – менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л),
- в т. ч. выраженный дефицит – менее 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ STATISTICA 10.0 фирмы StatSoft Inc. с вычислением средней арифметической (М), стандартного отклонения (SD), доверительного интервала (ДИ) для разности параметрических показателей. Статистическую достоверность рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента и χ -теста. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты. По данным авторов, лишь у 12 беременных (11,1%) уровень витамина D был адекватен, составляя 30 нг/мл и более. Недостаточность витамина D [25(ОН)D – ≥ 20 нг/мл и < 30 нг/мл] среди обследованного контингента беременных женщин была выявлена у 30 (27,8%), а дефицит [25(ОН)D – менее 20 нг/мл] – у 63 пациенток, и распространенность его составила 61,1%. У каждой шестой женщины с дефицитом витамина D дефицит был выраженным [менее 10 нг/мл].

Подбор оптимальной дозы витамина D осуществлялся в зависимости от исходной концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови по схеме, предложенной Канадским обществом по витамину D [4].

Дотация витамина D проводилась приемом холекальциферола в начальной суточной дозе 4000–6000 МЕ под контролем 25(ОН)D каждые 30 дней и при достижении достаточного компенсаторного уровня (40–60 нг/мл) терапия продолжалась в поддерживающей дозе 1000 МЕ/сут весь период гестации и кормления грудью.

При контрольном изучении уровня витамина D в сыворотке крови спустя 30 дней приема холекальциферола отмечено достоверное повышение концентрации 25(ОН)D в сравнении с исходными показателями: до $24,3 \pm 3,9$ нг/мл у пациенток с дефицитом витамина D и до $37,8 \pm 4,7$ нг/мл у пациенток с его недостаточностью ($p < 0,05$).

Заключение. Современная стратегия ведения беременных женщин должна включать оценку уровня витамина D путем определения 25(ОН)D в сыворотке крови при постановке пациентки на учет и коррекцию его дефицита в рекомендованных общепринятыми стандартами дозировках до достижения уровней 25(ОН)D более 30 нг/мл.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хащукоева А.З., Савченко Т.Н., Агаева М.И., Агаева З.А., Андреасян Г.О., Нетудыхатко Т.В., Хейдар Л.Х. Дефицит витамина D у женщин репродуктивного возраста, возможности коррекции. Медицинский совет. Акушерство и гинекология. 2018; 7: 18-22.
2. Громова О.А., Торишин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. М.: Торус Пресс, 2015. 448 с.
3. Калиниченко С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. Проблемы репродукции. 2016; 4: 28-36.
4. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2015. 75 с.

ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОГО АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ПРИЕМА

С.В. ХАБАРОВ^{1,2,3}

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91

²ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, г. Тула, ул. Болдина, 128

³ООО «ВИТРОМЕД», г. Москва, Волоколамский проезд, 1а

E-mail: s.v.habarov@mail.ru

Введение. Актуальность проблемы рака шейки матки (РШМ) обусловлена высокими показателями заболеваемости и малоудовлетворительными результатами лечения. По данным ВОЗ, ежегодно в мире РШМ диагностируется более чем у 500 тыс. женщин, при этом 200 тыс. из них умирают в течение первого года после установления диагноза в связи с поздней диагностикой заболевания [1–3].

Высокая частота РШМ в большей степени связана с недостаточной обращаемостью женщин и в меньшей — с трудностями лабораторной диагностики и неудачами лечения. В связи с этим необходимо более широкое внедрение скрининговых программ в группах риска, направленных на раннее выявление фоновых заболеваний шейки матки. Данная программа должна быть оптимизирована с помощью внедрения лабораторной диагностики папилломавирусной инфекции для выявления женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, и дифференцированного подхода к лечению доброкачественных поражений шейки матки.

Цель. Оценить возможности проведения вторичной профилактики РШМ в условиях оппортунистического скрининга на ранних этапах диагностики злокачественных новообразований шейки матки.

Материалы и методы. В исследование включено 3627 женщин, самостоятельно обратившихся в клинику «ВитроКлиник» ООО «ВИТРОМЕД» (Москва) в период с 2012 по 2017 годы. Средний возраст пациенток составил $34,0 \pm 3,6$ года.

Скрининговая программа проводилась в объеме котестирования (сочетания качественного определения ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 типов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и исследования мазков на онкоцитологию методами ПАП-мазка или жидкостной цитологии).

Вирусная нагрузка ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68-го типов определялась методом гибридного захвата — ВПЧ Digene-тест.

Иммуноцитохимическим методом в скарификатах выявлялась экспрессия маркера p16INK4a.

Кольпоскопию осуществляли на аппарате SLV 101 Biomedicos Technos.

С целью окончательной верификации диагноза и определения рациональной тактики ведения пациенток проводилась эксцизионная петлевая

широкополосная радиоволновая биопсия шейки матки на аппарате ФОТЕК EA141 М.

Статистически полученные данные обрабатывались с помощью программы STATISTICA 10.0.

Результаты. Уровень инфицированности ВПЧ по результатам качественного теста (9 типов ВПЧ высокоонкогенного риска) не превышал 6,3% за весь период наблюдения, что связано с особенностями обследуемой когорты: большинство обращались в Клинику по поводу бесплодного брака и ранее проводили обследование по месту жительства.

Цитологическое исследование в 69,0% произведено методом ПАП-теста, в 31,0% — методом жидкостной цитологии. Результаты цитологического исследования были следующими: нормальная цитологическая картина (NILM) была у 2616 (72,1%), мазки неясного значения (ASC-US) выявлены у 627 (17,3%), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести (L-SIL) — у 250 (6,9%), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести (H-SIL) — у 134 (3,7%) обследованных женщин. Пациенткам с ASC-US (при позитивном ВПЧ в. р.) или с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями в мазках осуществлялось дальнейшее обследование.

В нашей стране, согласно Приказу МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н, обследование женщин с гинекологическими заболеваниями в амбулаторных условиях в обязательном порядке включает кольпоскопию. Однако части пациенток она была проведена ранее в ЛПУ по месту жительства, часть от исследования отказались. Поэтому данное исследование в Клинике произведено лишь 583 женщинам в изучаемой группе. Нормальная кольпоскопическая картина выявлена у 411 (70,5%) пациенток.

Обнаружение тех или иных отклонений при скрининге потребовало у части женщин дальнейшего диагностического поиска.

133 пациенткам с сочетанием ВПЧ в. р. и цитологической картиной H-SIL проведена оценка вирусной нагрузки методом Digene-тест. В 34,6% случаях выявлена значимая вирусная нагрузка ВПЧ.

41 пациентке со значимой вирусной нагрузкой осуществлено исследование онкобелка p16INK4a.

В 3 случаях (7,3%) обнаружена его гиперэкспрессия (больные CIN II–III).

Аномальная кольпоскопическая картина, определенная у 172 (29,5%) женщин, служила причиной проведения эксцизионной биопсии шейки матки в 142 случаях. В результате морфологического исследования биопсийного материала у 36 (25,3%) женщин выявлен койлоцитоз, у 34 (23,9%) – CIN I, у 5 (3,5%) – CIN II, у 4 (2,8%) – CIN III, у 2 (1,4%) – *carcinoma in situ* (CIS) и у 1 (0,7%) – плоскоклеточная карцинома. Кроме того, в 4 (2,8%) случаях биопсии шейки матки обнаружена лейкоплакия и в 6 (4,2%) случаев – цервикальная эктопия. В 73 образцах ткани шейки матки выявлены признаки хронического цервицита: в 50 случаях в виде монопоражения, в 23 случаях – в сочетании с одним из вышеперечисленных изменений.

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали необходимость включения скрининговых программ в алгоритм обследования гинекологических пациенток. Из-за отсутствия в РФ обязательного цервикального скрининга, оппортунистический скрининг позволяет выявлять CIN тяжелой степени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 192 с.
2. Краснопольский В.И., Короленкова Л.И., Зароченцева Н.В., Жордания К.И., Шукина Н.А. Облигатные формы предрака и инвазивный рак шейки матки: руководство для врачей / под общ. Ред. В.И. Краснопольского. М.: СИМК, 2017. 160 с.: ил.
3. Бахлаев И.Е., Ковчур П.И. Профилактика рака шейки матки в условиях женской консультации. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009; 3-4: 94-98.

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Г.В. ХЛЕСТОВА¹, Н.В. НИЗЯЕВА¹, А.Ю. РОМАНОВ¹, Т.Ю. ИВАНЕЦ¹, О.Р. БАЕВ^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, ул. Академика Опарина, 4

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО врачей, Москва, Россия, ул. Трубецкая, 8

E-mail: galina200189@gmail.com

В последнее время активно изучаются патофизиологические изменения систем, участвующих в регуляции артериального давления, происходящие в организме беременной женщины при преэклампсии. Известно, что преэклампсия может приводить к неблагоприятным перинатальным и материнским исходам [1]. Изучение уровня вазоконстрикторов и вазодилататоров для определения степени тяжести преэклампсии позволит оптимизировать тактику ведения пациенток, а также своевременно решить вопрос о завершении беременности в интересах матери и плода.

Цель исследования: изучить изменения в ренин-ангиотензиновой системе при тяжелой и умеренной преэклампсии.

В исследование было включено 58 беременных пациенток репродуктивного возраста, 28–40 недель гестации. Из 29 пациенток основной группы у 11 была диагностирована тяжелая преэклампсия, у 18 – умеренная форма. Группу контроля составили 29 пациенток с физиологическим течением беременности. Определение маркеров в плазме крови проводили методом количественного иммуноферментного анализа с использованием наборов Renin (active) ELISA (IBL International GMBH, Германия), Angiotensin 1-7 (Ang 1-7) (Cloud-Clone Corp., США), Human ANGII EIA (RayBiotech, Inc., США).

В результате исследования уровень вазоконстриктора ангиотензина II при тяжелой ПЭ соста-

вил $24,0 \pm 5,0$ нг/мл и был значимо выше, чем при умеренной ПЭ ($15,3 \pm 1,2$ нг/мл; $p=0,046$) и при физиологическом течении беременности ($14,7 \pm 1,9$ нг/мл; $p=0,023$). Уровень вазодилататора ангиотензина (1-7) при тяжелой ПЭ составил $424,0 \pm 16,6$ нг/мл, что было погранично значимо выше, чем при умеренной ПЭ ($361,1 \pm 26,7$ нг/мл; $p=0,051$) и физиологическом течении беременности ($390,7 \pm 13,86$ нг/мл; $p=0,095$). При тяжелой ПЭ соотношение уровней ангиотензина (1-7) и ангиотензина II было значимо ниже, чем при физиологическом течении беременности ($21,8 \pm 3,1$ против $29,4 \pm 2,6$ нг/мл, $p=0,049$). Значимых различий в концентрации ренина в исследуемых группах отмечено не было ($p>0,05$).

Таким образом, выраженное повышение продукции вазоконстриктора ангиотензина II на фоне недостаточного повышения продукции ангиотензина (1-7) при преэклампсии, особенно тяжелого течения, может являться важным патогенетическим звеном при развитии заболевания.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации №НШ-4566.2018.7. Договор № 075-02-2018-519.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хлестова Г.В., Карапетян А.О., Шакая М.Н., Романов А.Ю., Баев О.Р. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017; 6: 41–47.

МЕТОД ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

С.В. ЧЕПАНОВ, Е.А. КОРНЮШИНА, К.Н. ЧУДОТВОРОВ,
Д.О. БАЖЕНОВ, К.А. МАРКОВА, Д.И. СОКОЛОВ, С.А. СЕЛЬКОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация, Менделеевская линия, 3

E-mail: chepanovsv@gmail.com

Введение. Роль эндотелия в патогенезе различных патологических состояний обсуждается в многочисленных исследованиях [1]. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Подобная ситуация развивается и при аутоиммунной патологии, когда появление аутоантител ведет к повреждению клеток эндотелия. К одним из таких заболеваний относится антифосфолипидный синдром (АФС). Клиническая картина АФС наиболее ярко выражена в акушерской практике и характеризуется репродуктивными потерями и тяжелыми акушерскими осложнениями, такими как преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность [2].

Одним из эффективных методов терапии АФС является применение ВВИГ. Препараты иммуноглобулинов обладают широким спектром действия и влияют на различные звенья иммунной системы. Так, обладая противоинфекционным эффектом, защищают организм матери и ребенка от действия инфекционных агентов. Оказывая иммуномодулирующий эффект, снижают иммуноопосредованное воспаление [3]. В то же время следует учитывать, что эти препараты не всегда могут оказывать требуемый терапевтический эффект. Поэтому необходимы дополнительные исследования, обосновывающие их использование в акушерской и терапевтической практике.

Цель исследования. Разработка метода оценки эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения.

Материалы и методы. Проведено клинко-лабораторное обследование женщин репродуктивного возраста, наблюдавшихся в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Обследованные женщины были распределены на следующие группы: женщины с физиологически протекающей беременностью ($n=31$); беременные женщины с привычным невынашиванием беременности без АФС ($n=42$); беременные женщины с привычным невынашиванием

беременности на фоне АФС ($n=36$). У пациенток забирали кровь из локтевой вены. Кровь центрифугировали, сыворотки отбирали в стерильных условиях. В работе использовали эндотелиальные клетки линии EA.Hy926, воспроизводящие все основные морфологические, фенотипические и функциональные характеристики, присущие эндотелию. В исследовании использовали препарат иммуноглобулинов для внутривенного введения «Интрафект» (Biotest, Германия).

Результаты исследования. Для оценки эндотелиопротективного эффекта ВВИГ использовалась экспериментальная модель, где часть культуры эндотелиальных клеток предварительно обрабатывали иммуноглобулином для внутривенного введения, а часть оставляли интактной, затем клетки культивировали с сывороткой крови женщин и определяли методом проточной цитометрии процент нежизнеспособных интактных эндотелиальных клеток и обработанных ВВИГ. В ходе экспериментов было отмечено снижение цитопатического влияния сывороток крови на эндотелиальные клетки, после их обработки ВВИГ в отличие от интактных эндотелиальных клеток. Так у женщин с привычным невынашиванием беременности без АФС на $71,5\% \pm 16,2$, а у женщин с привычным невынашиванием беременности и АФС на $70,1\% \pm 24,3$.

Выводы. Иммуноглобулины оказывают эндотелиопротективный эффект, характеризующийся снижением цитопатического влияния сывороток периферической крови в отношении эндотелиальных клеток после обработки их препаратом ВВИГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сельков С.А. Иммунорегуляторные эффекты иммуноглобулинов для внутривенного введения / С.А. Сельков, Д.И. Соколов, С.В. Чепанов. Медицинская иммунология. 2013; 15 (1): 5–12.
2. Шляхтенко Т.Н. Антифосфолипидный синдром при невынашивании беременности / Т.Н. Шляхтенко, Е.А. Алябьева, О.Н. Аржанова, С.А. Сельков. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 54 (5): 69–76.
3. Rengarajan P. The Vascular Endothelium and Human Diseases / P. Rengarajan, T. Rengarajan, J. Thangavel. Int. J. Biol. Sci. 2014; 9 (10): 1057–1069.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В19 НА ЮГЕ РОССИИ

Т.А. ЗЫКОВА, Е.А. ШЕВЯКОВА, Л.А. ВЕЛИКОРОДНАЯ, И.Б. ЛЫСЕНКО,
Н.К. ГУСЬКОВА, Н.В. НИКОЛАЕВА, О.Н. ШАТОХИНА, Е.А. КАПУЗА, Т.Ф. ПУШКАРЕВА

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

E-mail: eash.2016@yandex.ru

Введение. Проблема возникновения различного рода осложнений, вызванных парвовирусной инфекцией В19 (ПВИ), остается актуальной ввиду широкой распространенности инфекции, легкости реализации путей передачи, возможности развития тяжелых врожденных аномалий плода [1], хронической анемии и апластических кризов [2]. Особую группу риска составляют лица с онкогематологическими заболеваниями, при этом на настоящий момент вопрос о возможном влиянии ПВИ на течение и результат противоопухолевой терапии изучен недостаточно и требует особого внимания [3].

Цель. Сравнить распространенность парвовируса В19 (ПВ В19) среди больных с лимфомами и оценить влияние возбудителя на эффект противоопухолевой химиотерапии (ХТ).

Материал и методы. В исследование был включен 41 больной (в возрасте $48,9 \pm 2,3$ лет, 19 женщин, 22 мужчины), с лимфомой Ходжкина (ЛХ) было 12 больных, с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) – 29. Перед ХТ определяли ДНК ПВ В19 в плазме крови и костном мозге (qPCR), IgM и IgG к ПВ В19 в сыворотке крови (ИФА).

Результаты. Серопревалентность к ПВ В19 в целом составила 78,0% (73,7% у женщин, 81,8% у мужчин) и была выше у больных с НХЛ, чем при ЛХ (79,3% против 75,0%), как и концентрация IgG ($161,4 \pm 16,3$ против $153,6 \pm 20,5$), $p > 0,05$. Серологических маркеров острой ПВИ среди больных обеих групп выявлено не было. Частота выявления ПВ В19 в крови также преобладала у больных с НХЛ (10,3%, $102,5 \pm 20,5$ МЕ/мл), при ЛХ вирусной ДНК в крови не обнаружено. В КМ ПВ В19 присутствовал со сходной частотой: 50,0% при ЛХ и 48,3% при НХЛ ($p > 0,05$). Концентрация ДНК ПВ В19 была в среднем выше при НХЛ, чем при ЛХ: $624496,9 \pm 395398,3$ МЕ/мл против $3640,5 \pm 1649,2$ МЕ/мл, $p > 0,05$. В группе

больных НХЛ число серопозитивных к ПВ В19 и уровень IgG были выше при агрессивных формах, чем при индолентных: 81,0% ($177,9 \pm 19,3$ Ед/мл) против 75,0% ($114,4 \pm 22,8$ Ед/мл, $p = 0,052$). ДНК ПВ В19 в крови чаще была обнаружена при индолентных НХЛ (12,5%) по сравнению с агрессивными (9,5%), а концентрация вирусной ДНК, напротив, была выше в группе больных с агрессивными, чем с индолентными лимфомами ($102,5 \pm 20,5$ МЕ/мл против $1,0 \pm 0,0$ МЕ/мл, $p > 0,05$). Частота выявления ДНК возбудителя в КМ также была выше при индолентных лимфомах (50,0% против 47,6%), а концентрация – при агрессивных ($865689,2 \pm 541738,6$ МЕ/мл), $p > 0,05$. Не было установлено зависимости результатов ХТ ни от статуса серопозитивности, ни от наличия ДНК ПВ В19 в КМ и плазме крови ($p > 0,05$).

Выводы. Все показатели парвовирусного инфицирования были выше при НХЛ по сравнению с ЛХ ($p > 0,05$). В группе НХЛ большинство параметров при агрессивных лимфомах было выше, чем при индолентных, однако тенденция к статистически значимым различиям отмечена только для уровня IgG к ПВ В19 ($p = 0,052$). Учитывая высокую распространенность возбудителя в целом, в том числе и у женщин, считаем необходимым включить тестирование на ПВИ в стандарты обследования с целью своевременной диагностики и предупреждения репродуктивных потерь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев В.В., Мурина Е.А., Сидоренко С.В., Мукомолова А.Л., Куюмчян С.Х., Воронина О.Л., Мирошниченко И.Г., Мацко В.А. Парвовирусная В19 инфекция у беременных и детей раннего возраста. Журнал инфектологии. 2011; 3 (4): 26–33.
2. Servant-Delmas A, Lefrere JJ, Morinet F, Pillet S. Advances in Human B19 Erythrovirus Biology. J Virol. 2010; 84 (19): 9658–65.
3. Зыкова Т.А., Шевякова Е.А. Парвовирус В19: особенности распространения у онкологических больных. Российский медицинский журнал. 2018; 24 (24): 206–212.

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ИХЛА ПРИ СКРИНИНГЕ НА МАРКЕРЫ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Т.А. ЗЫКОВА, Е.А. ШЕВЯКОВА, Л.А. ВЕЛИКОРОДНАЯ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

E-mail: eash.2016@yandex.ru

Введение. Среди социально значимых заболеваний, представляющих опасность для окружающих, вирусные гепатиты В и С (ВГВ и ВГС) занимают одну из центральных позиций [1]. Они являются наиболее частой причиной острого поражения печени. В процессе противоопухолевого лечения может происходить реактивация вируса у ранее инфицированных больных с латентным носительством или хроническим гепатитом [2]. От применяемых методов лабораторного скрининга в значительной степени может зависеть своевременность оказания высокотехнологичной медицинской помощи, а также эпидемиологическая безопасность пациентов и персонала.

Цель. Провести сравнительный анализ результатов первичного скрининга онкологических больных на ВГВ и ВГС, выполненного с использованием иммуноферментного (ИФА) и иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА).

Материал и методы. Всего на HBsAg методом ИФА было исследовано 5142 сыворотки крови, методом ИХЛА — 4830, на anti-HCV — 2838 и 2843 соответственно. Окончательный результат учитывался после проведения подтверждающих тестов, основанных на нейтрализации HBsAg специфическими антителами (АТ) или выявления АТ к индивидуальным белкам, кодируемым структурной (core) и неструктурной (NS3, NS4, NS5) областью генома HCV.

Результаты. При первичном скрининге на HBsAg в ИФА положительный результат был получен в 167 (3,2%), в ИХЛА — в 112 (2,3%) образцах. Из образцов, позитивных по результатам ИФА, в подтверждающем тесте положительными остались 107 (64,1%), сомнительными — 9 (5,4%), отрицательными — 51 (30,5%). Для образцов, позитивных в ИХЛА, результат подтвердился в 92 (84,8%), был отрицательным в 17 (15,2%) случаях. Использование ИХЛА позволило повысить долю истинно положительных результатов на 20,7% (по подтверждающему тесту), снизить долю положительных образцов в первичном скрининге на 0,9% и ложноположительных (по подтверждающему тесту) в 2,0 раза, сомнительные результаты полностью отсутствовали. В первичном скрининге на anti-HCV позитивными в ИФА были 152 (5,4%), в ИХЛА — 131 (4,6%) сыворотки. Из образцов, положительных в ИФА, результат подтвердился в 110 (72,4%), был неопределенным в 30 (19,7%), отрицательным в 12 (7,9%) случаях. Для образцов, положительных в ИХЛА, эти показатели составили 99 (75,6%), 4 (3,0%) и 28 (21,4%). Использование ИХЛА позволило повысить долю подтвержденных результатов на 3,2% и снизить удельный вес неопределенных результатов в 6,6 раза.

Выводы. Применение автоматизированной закрытой системы с технологией ИХЛА позволяет выполнять стандартизованные и точные исследования с высокой чувствительностью и специфичностью, в кратчайшие сроки выдавать окончательное лабораторное заключение о наличии или отсутствии инфекционного агента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлова Ю.В., Быстрова Т.Н. Иммунологические и молекулярно-генетические методы в эпидемиологическом надзоре за гепатит С-инфекцией. Журнал МедиАль. 2014; 12 (2): 103–121.
2. Семененко Т.А., Ярош Л.В., Баженов А.И., Никитина Г.Ю., Клейменов Д.А., Эльгорт Д.А., Кожушный А.П., Фельдшерова А.А., Хац Ю.С., Годков М.А., Сулов А.П. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 67 (6).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПЦР-РВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ БАКТЕРИУРИИ

А.Н. ШЕВЧЕНКО, Т.А. ЗЫКОВА, И.А. ХОМУТЕНКО, Е.А. ШЕВЯКОВА, Л.А. ВЕЛИКОРОДНАЯ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

E-mail: eash.2016@yandex.ru

Введение. В последние годы изменилось отношение к роли бактерий в развитии урологических заболеваний: стало известно, что бессимптомная бактериурия больше не может считаться заболеванием [1]; при использовании современных методов культуральной и молекулярной диагностики, использующих в своей основе принцип ПЦР или метагеномного секвенирования (MGS), в моче здорового человека может быть обнаружен широкий спектр микроорганизмов [2]. Стерильная моча, по-видимому, является мифом, и недавние результаты изучения микробиома мочевого пузыря на основе MGS дают основания к пересмотру критериев для определения инфекций мочевых путей и неинфекционных урологических нарушений с аналогичными симптомами [3].

Цель. Сравнительная оценка эффективности количественной ПЦР в реальном времени (qPCR) и культурального метода в диагностике ИМП у онкологических больных.

Материал и методы. Исследовано 33 образца мочи. Один и тот же образец изучали с помощью культурального метода и qPCR.

Результаты. Положительными по результатам культурального исследования были 39,4% образцов, по результатам qPCR — 60,6%. Всего при микробиологическом исследовании было изолировано 16 культур микроорганизмов из 13 образцов (39,4%), в qPCR выявлена ДНК 28 микроорганизмов в 20 образцах (60,6%). При сопоставлении результатов исследования образцов мочи, полученных разными методами, из анализа были исключены образцы с количеством менее 10^3 ГЭ/мл. Полное совпадение результатов отмечено в 28 случаях (66,6%). В двух образцах в qPCR был получен отрицательный результат при положи-

тельных результатах посевов (*E.faecalis* 10^6 КОЕ/мл и *E.coli* 10^8 КОЕ/мл). В 12 случаях (28,6%) при отрицательных результатах посевов в qPCR был обнаружен генетический материал возбудителей ИМП. Уровень обсемененности при этом составил 10^3 ГЭ/мл (7 образцов), 10^4 ГЭ/мл (2), 10^5 ГЭ/мл (2) и 10^7 ГЭ/мл (1). В этиологической структуре ИМП преобладали традиционные уропатогены: *E.coli*, *Enterococcus spp.*, *Kl.pneumoniae*. Однако ранговые значения различных патогенов при исследовании культуральным методом и qPCR отличались. Культуральным методом чаще была обнаружена *Kl.pneumoniae*, затем *Enterococcus spp.* и *E.coli*, qPCR — *E.coli*, *Kl.pneumoniae* и *Enterococcus spp.* Результаты исследований показали, что молекулярный метод детекции оказался более эффективным. В случаях развития ИМП при использовании qPCR микроорганизмы в клинически значимом количестве были обнаружены в 2,15 раза чаще (28 против 13), чем при использовании культурального метода.

Заключение. Исследования, проведенные с привлечением qPCR, могут служить эффективным инструментом для своевременного выявления проблемных микроорганизмов, в том числе штаммов, несущих генетические детерминанты резистентности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wagenlehner FM, Naber KG. Editorial commentary: asymptomatic bacteriuria — shift of paradigm. Clin Infect Dis. 2012; 55 (6): 778–80.
2. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. BMC Microbiol. 2011; 11: 244.
3. Smelov V, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Letter to the Editor: Diagnostic Criteria in Urological Diseases do not Always Match with Findings by Extended Culture Techniques and Metagenomic Sequencing of 16S rDNA. Open Microbiol J. 2016; 10: 23–26.

НОВАЯ ПЛАТФОРМЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ГЛИКОЧИП ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ШИРОКОГО КРУГА ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ

Н.В. ШИЛОВА^{1,2,3}, Н.Р. ХАСБИУЛЛИНА^{1,3,4}, М.М. ЗИГАНШИНА¹, А.Ю. НОКЕЛЬ^{1,3}, Н.В. БОВИН²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия

²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия

³ООО «Семиотик», Москва, Россия

⁴ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» РАН, Москва, Россия

E-mail: pumatnv@gmail.com

Введение. Несмотря на широкое применение различных методов молекулярной диагностики, в первую очередь иммунологических, их характеристики требуют значительного усовершенствования. К основным недостаткам современных иммунологических методов диагностики можно отнести то, что определяются, как правило, один-два показателя — антитела или другие белки, изменение уровня которых обычно имеет место при широком круге заболеваний, имеющих схожий патогенез. Проблема может быть решена, если использовать комбинацию диагностически значимых показателей — сигнатуру, позволяющую гибко реагировать на особенности диагностируемого заболевания. Наиболее перспективными являются антитела к гликанам (АГАТ) [1, 2], поскольку известно, что при ряде патологий гликозилирование клеточных компонентов (например, белков и липидов) сильно изменяется, что отражается на профиле антител. Гликаны, как и антитела к ним, весьма разнообразны, поэтому сочетание АГАТ и сигнатурного подхода является прорывным направлением в диагностике тех заболеваний, где классические методы оказываются несостоятельными.

Материалы и методы. Наиболее удобным объектом детекции АГАТ служит сыворотка крови, но могут быть использованы и другие биологические жидкости, например, асцитная жидкость. Для того чтобы статистически достоверно выявить сигнатуру антител, необходимо использовать достаточно представительный набор лигандов и специализированный математический аппарат. Эту задачу успешно решает разработанный нами гликочип (или гликоэрей), представляющий собой подложку, на которой иммобилизованы сотни различных лигандов, преимущественно гликанов. Каждый лиганд представлен на чипе в 6 повторах, а АГАТ детектируют с помощью флуоресцентно меченных вторичных антител, что позволяет фиксировать изменения в уровнях антител с высокой точностью. Таким образом, с помощью одного чипа сотни активностей могут быть протестированы одновременно, в одном опыте. Из них с помощью специально разработанного математического аппарата, названного «Иммунорулер», находят комбинацию антител (т.е. сигнатуру) и дискрими-

нируют «случаи» и «контроли», а также определяют степень риска возникновения заболевания и прогнозируют его исход [3].

Результаты. В литературе описано множество заболеваний, при которых возникает aberrantное гликозилирование, влекущее за собой изменения в профиле АГАТ. Это, в первую очередь, онкология. С помощью гликоэрея были найдены сигнатуры для таких видов рака, как мезотелиома [3], рак молочной железы [4], рак яичника [5] и колоректальный рак [6]; при этом чувствительность и специфичность такого мультифакторного подхода заметно превышает показатели стандартных тестов [5, 6]. Кроме того, существует множество доказательств того, что нарушения гликан-белковых взаимодействий сопряжены с нарушениями процессов формирования плода и развитием серьезных осложнений беременности, в том числе преэклампсии (ПЭ) и синдрома задержки плода (СЗРП) [7]. Было показано, что с помощью гликочипа можно найти такие комбинации АГАТ, которые позволяют дифференцировать пациенток с ПЭ и СЗРП от здоровых беременных и беременных с гипертензивными расстройствами с хорошей диагностической значимостью (чувствительность/специфичность до 0,97, AUC>0,7) [8]. Однако проведенное исследование выявило, что, вероятно, существуют дополнительные факторы, влияющие на патогенез этих заболеваний, которые можно определить, проведя более масштабные исследования.

Заключение. Таким образом, гликочип — платформенная технология, позволяющая комплексно решать сложные диагностические задачи за счет применения сигнатурного подхода, использование которого является мировым трендом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huflejt ME, Vuskovic M, Vasiliu D, Xu H, Obukhova P, Shilova N, Tuzikov A, Galanina O, Arun B, Lu K, Bovin N. Anti-carbohydrate antibodies of normal sera: findings, surprises and challenges. *Mol. Immunol.* 2009; 46: 3037–3049.
2. Шилова Н.В., Хасбиуллиная Н.Р., Полякова С.М., Ракитыко А.С., Нокель А.Ю., Бовин Н.В. Естественные антитела — новые биомаркеры, детектируемые с помощью микрочипа. *Росс. Аллергол. Журн.* 2017; 1: 202–204.
3. Vuskovic M, Xu H, Bovin N, Pass H, Huflejt M. Processing and analysis of serum antibody binding signals from Printed Glycan Arrays for diagnostic and prognostic applications. *Int. J. Bioinformatics Res. Appl.* 2011; 7: 402–426.

4. Huflejt ME, Blixt O, Vuskovic M, Xu H, Shaw L, Reuben JM, Kuerer H, Cristofanilli M. Glycan array identifies specific signatures of anti-glycan autoantibodies in sera of breast cancer patients: diagnostic, prognostic and therapeutic opportunities. *Br. Cancer Res. Treat.* 2005; 94: S85.
5. Jacob F, Goldstein DR, Bovin NV, Pochechueva T, Spengler M, Caduff R, Fink D, Vuskovic MI, Huflejt ME, Heinzelmann-Schwarz V. Serum antiglycan antibody detection of nonmucinous ovarian cancers by using a printed glycan array. *Int. J. Cancer.* 2012; 130: 138–146.
6. Butvilovskaya VI, Popletaeva SB, Chechetkin VR, Zubitsova ZI, Tsybulskaya MV, Samokhina LO, Vinnitskii LI, Ragimov AA, Pozharitskaya EI, Grigoreva GA, Meshalkina NY, Golysheva SV, Shilova NV, Bovin NV, Zasedatelev AS, Rubina AY. Multiplex determination of serological signatures in the sera of colorectal cancer patients using hydrogel biochips. *Cancer Med.* 2016; 5: 1361–1372.
7. Pang PC, Haslam SM, Dell A, Clark GF. The human fetoembryonic defense system hypothesis: Twenty years on. *Mol. Aspects. Med.* 2016; 51: 71–88.
8. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Ракитько А.С., Тютюнник Н.В., Мантрова Д.А., Тютюнник В.Л., Бовин Н.В., Сухих Г.Т. Спектр и диагностическое значение антигликановых антител, выявляемых при развитии больших акушерских синдромов, связанных с дефектами плацентации. *Росс. Аллергол. Журн.* 2018; 15: 37–39.

АНАЛИЗ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД С 1986 ПО 2018 ГГ.

Е.И. ШУМСКАЯ^{1,2}, Г.И. ЯКУБОВСКИЙ^{1,2}, А.И. КАДЫКАОВА², Т.О. ГВОЗДЕВСКАЯ²

¹Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница №10»

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: evenok84@mail.ru

Введение. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) является важной проблемой репродуктивной медицины. Этиология ПНБ гетерогенна. К причинам, приводящим к ПНБ, относят: наличие хромосомных аномалий у родителей (2–5%) [1], нарушение нормального анатомического строения матки (10–15%), инфекции (0,5–5%), эндокринные нарушения (17–20%) и аутоиммунные заболевания (20%); приблизительно в 50% случаев причина ПНБ остается неясной [2, 3].

Цель исследования. Изучить структуру и частоту встречаемости хромосомных aberrаций у супружеских пар с ПНБ Рязанской области.

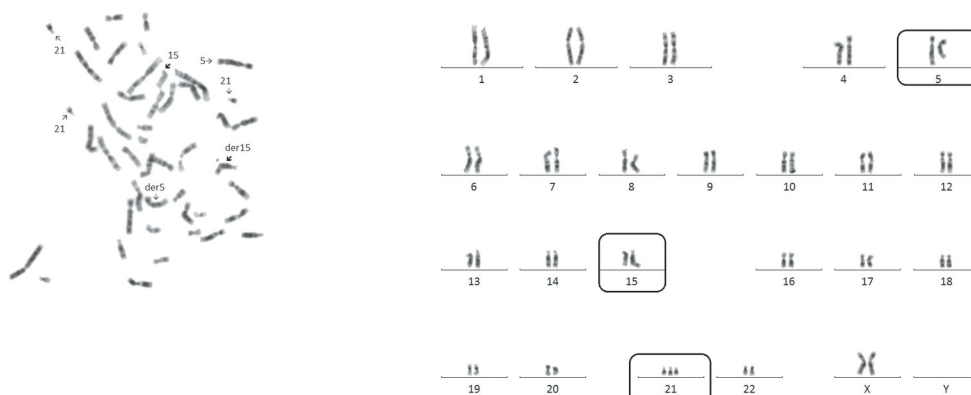
Материалы и методы. Произведен ретроспективный анализ цитогенетических исследований, проведенных в медико-генетической консультации (МГК) Рязанской области супружеским парам с диагнозом ПНБ в период с 1986 по 2018 гг. Хромосомный анализ культуры лимфоцитов периферической крови проводился на метафазных пластинах с дифференциальным окрашиванием (GTG-400).

Результаты и обсуждение. В цитогенетическую лабораторию Рязанской области за период с 1986 по 2018 гг. обратились 593 супружеские пары с диагнозом привычное невынашивание, среди них было выявлено 27 аномальных кариотипов (4,55%), при этом

хромосомная патология выявлена у 10 мужчин и 17 женщин. Распределение частот выявленных хромосомных aberrаций: реципрокные транслокации – 70,3% (19 случаев), робертсоновские транслокации – 14,9% (4 случая), инверсии – 11,1% (3 случая), делеция Y-хромосомы – 3,7% (1 случай). Наследование сбалансированных хромосомных перестроек встречается редко. В нашей клинической практике выявлен случай унаследованной реципрокной транслокации с одновременным возникновением трисомии по 21 паре хромосом.

В 1994 г. в медико-генетическую консультацию обратилась супружеская пара с диагнозом: врожденные пороки развития, антенатальная гибель плода на сроке 28 недель. При кариотипировании у пациентки Т., 1974 г.р. выявлена сбалансированная транслокация между хромосомами 5 и 15. Исходом последующей беременности было рождение здоровой девочки. В 2017 г. женщина обратилась в МГК для прохождения пренатального скрининга I триместра. Беременность пятая, гестационный срок 12 недель 1 день. У плода были выявлены маркеры хромосомной аномалии (ультразвуковые и биохимические) и риск трисомии по хромосоме 21 составил > 1:4 (рассчитан с использованием программного обеспечения Astraia, FMF-2012).

Рисунок. Метафазная пластина и кариограмма (увеличение 10х100) пациента с кариотипом 47,XX,+21,t(5;15)(q23;q24) Кариотипирование было выполнено в медико-генетической консультации ГБУ РО «ГКБ №10»



От инвазивной диагностики и кариотипирования плода супруги отказались. Родилась девочка с клиническими признаками синдрома Дауна. Кариотип ребенка 47,XX,+21,t(5;15)(q23;24), т.е. при цитогенетическом исследовании подтверждена трисомия по хромосоме 21, также унаследована сбалансированная транслокация матери, что является редкой сочетанной хромосомной патологией (рисунок).

Выводы. Кариотипирование является востребованным анализом при планировании беременности у супружеских пар с репродуктивными потерями.

Несбалансированные хромосомные aberrации, унаследованные от одного из родителей, являются одной из причин репродуктивных потерь.

Для более детального изучения этиологии привычного невынашивания целесообразно проведение цитогенетического анализа как обоих родителей, так и абортивного материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никитина Т.В., Жигалина Д.И., Саженова Е.А., Толмачева Е.Н., Скрябин Н.А., Лебедев И.Н. Неслучайное распределение кариотипов эмбрионов у женщин с привычным невынашиванием беременности. Медицинская генетика. 2018; 17 (1): 50–56.
2. Jevé YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. Journal Human Reprod Sci. 2014; 7: 159–169.
3. Menasha J, Levy B, Hirschhorn K, Kardon NB. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new insights from a 12-year study. Genet. Med. 2005; 4: 251–263.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОПИОНОВОЙ АЦИДЕМИИ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

М.А. ЮНИН, М.В. КУРКИНА, А.П. МЕЛИКЯН, Г.В. БАЙДАКОВА, Е.Ю. ЗАХАРОВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр» РАН,
115522, Москва, Россия, ул. Москворечье, 1

E-mail: yuninma@gmail.com

Введение. Пропионовая ацидемия (ПА) (код МКБ-10: E71.1; ММ 606054) — редкое генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом митохондриального фермента пропионил-КоА карбоксилазы, который катализирует превращение пропионил-КоА в метилмалонил-КоА. Заболевание характеризуется острой манифестацией в первые дни жизни (при неонатальной форме), реже — в первые месяцы жизни (при младенческой форме), протекает приступообразно. Выделяют два варианта ПА: тип I (мутации гена *PCCA*) и тип II (мутации гена *PCCB*). Ген *PCCA* кодирует альфа-субъединицу пропионил-КоА карбоксилазы (72 кДа) и картирован в сегменте q32 хромосомы 13. Ген *PCCB* кодирует бета-субъединицу пропионил-КоА карбоксилазы (56 кДа) и картирован в сегменте q21–q22 хромосомы 3. В настоящее время описано более 120 мутаций в гене *PCCA* и более 110 мутаций в гене *PCCB*, из них большая часть миссенс-замены (~50%), далее следуют небольшие делеции/инсерции и мутации, затрагивающие сайты сплайсинга (~18%).

Цель исследования — биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика ПА у российских пациентов.

Материалы и методы. Для биохимической диагностики ПА проводят следующие исследования: анализ мочи на органические кислоты (ОК) методом ГХ-МС; анализ в моче, пятнах высушенной крови или плазме спектра аминокислот и ацилкарнитинов (Ак и Ац) методом МС/МС.

При ПА наблюдается повышение концентрации пропионилкарнитина (C3), а также, возможно, метилмалонил-/сукцинилкарнитина (C4DC) в пятнах высушенной крови. Сходные биохимические изменения наблюдаются при метилмалоновой ацидурии (МА), поэтому на основании анализа спектра Ак и Ац невозможно разграничить эти два заболевания. Только анализ ОК в моче методом ГХ-МС позволяет дифференцировать МА от ПА по повышению уровня метилмалоновой кислоты в моче. Повышение концентрации N-пропионилглицина, N-тигилглицина, 2-метил-3-оксвалериановой кислоты, 3-гидрокси-2-метилбутановой кислоты, 2-метил-3-оксо-

бутановой кислоты, 3-гидрокси-п-валериановой кислоты в моче характерно только для ПА, в то время как метилцитрат и 3-гидроксипропионовая кислота могут повышаться как при ПА, так и МА. При анализе спектра Ак и Ац также наблюдается повышение концентрации глицина и лизина. Диагноз ПА подтверждают определением активности пропионил-КоА карбоксилазы в лимфоцитах и/или фибробластах или проведением ДНК-диагностики генов *PCCA* или *PCCB*.

Результаты. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ за период с 2008 по 2019 гг. диагноз ПА был подтвержден 16 пациентам на основании ДНК-диагностики, 15 из которых диагноз был подтвержден биохимическими исследованиями с помощью МС/МС и ГХ-МС. При проведении исследования ОК в моче были выявлены следующие изменения: превышение 3-гидроксипропионовой кислоты (концентрация варьировала от 20 до 2734 мМ/моль креатинина, норма: 3–10 мМ/моль креатинина); метилцитрата (от 29 до 722 мМ/моль креатинина, норма: 0–12 мМ/моль креатинина); пропионилглицина (от 20 до 850 мМ/моль креатинина, норма: 0–2 мМ/моль креатинина). Были выявлены изменения в спектре Ак и Ац в крови: повышение концентрации C3 (от 12 до 35 мкМ/л, норма: 0,2–6,5 мкМ/л); глицина (от 952 до 1211 мкМ/л, норма: 95–945 мкМ/л). В гене *PCCB* выявлено 6 мутаций, из которых 5 были описаны ранее (p.Gly188Arg, p.Pro425Arg, p.Val205Phe, c.655-2A>G, c.1199-2A>G), 1 обнаружена впервые (c.850dupG). В гене *PCCA* выявлено 9 мутаций, из которых 4 были описаны ранее (p.Arg430Term, p.Arg399Trp, c.1899+4_1899+7delAGTA, c.1284+2insT), 5 обнаружены впервые (c.182_183del:p.Lys61fs, c.217delG, c.1495delA, c.468+1G>A, p.Arg230Pro).

Выводы. Раннее выявление и лечение ПА приводит к снижению смертности в течение первого года жизни и улучшению выживаемости в раннем и младшем школьном возрасте, однако риск возникновения нарушений когнитивного развития остается высоким. Поэтому ранняя диагностика ПА важна на доклиническом этапе, так как своевременно назначенное лечение позволит избежать развития тяжелого симптомокомплекса.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология



ПРИЛОЖЕНИЕ

4 /2019

Тезисы

Первого национального конгресса
с международным участием
ЛАБРИН 2019

Россия, Москва
22—23 апреля 2019

Scientific and practical journal **AND**
OBSTETRICS
GYNECOLOGY
(Moscow)

SUPPLEMENT

The First National Congress
with international participation
Laboratory technologies
in reproductive medicine
and neonatology:
from science to practice

22—23 April 2019, Russia, Moscow