

Визначення факторів ризику епітелій-мезенхімального переходу у слизовій оболонці уrogenітального тракту жінок в умовах запального процесу, індукованого *S. trachomatis*, *U. urealyticum* та *M. genitalium*

М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Мета дослідження: встановлення можливої асоціації між видом збудника, типом інфекційного процесу, тривалістю запальної реакції у слизовій оболонці уrogenітального тракту, вмістом міжклітинних адгезинів та частотою виявлення підвищеного вмісту маркерів епітелій-мезенхімального переходу (ЕМП) у змивах з каналу шийки матки у період після ерадикації збудника у жінок, інфікованих *S. trachomatis*, *U. urealyticum* та *M. genitalium*.

Матеріали та методи. Були обстежені 236 пацієнток віком від 19 до 39 років, які перенесли уrogenітальний хламідіоз/мікоплазмоз/уреаплазмоз з підтвердженою методом ПЛР ерадикацією збудника. Залежно від вихідного типу клінічного перебігу інфекції (первинний, вторинний, латентний) пацієнтки були розподілені на три групи. У свою чергу кожна група складалася з 3 підгруп за видом збудника.

Обстеження пацієнток включало: вимірювання концентрацій міжклітинних адгезинів ICAM-1 і VCAM у сироватці крові, маркерів ЕМП (ММР-9, фібронектину) у цервікальних змивах, виявлення лейкої у цервікальних мазках, визначення інтенсивності симптомів за сумарним балом. Зазначені процедури проводили через 30±2, 60±5, 90±10, 120±10 і 180±10 днів після закінчення стандартної антимікробної терапії.

Результати. У ході проведеного дослідження було встановлено, що факторами ризику ЕМП слизової оболонки уrogenітального тракту жінок, які перенесли хламідіоз, мікоплазмоз, уреаплазмоз, є тривале (більше 30 днів) підтримання підвищених концентрацій адгезинів ICAM-1 і VCAM, рецидивний і латентний перебіг вихідного інфекційного процесу. Вид збудника не впливає на ймовірність розвитку ЕМП.

Заключення. Вірогідність розвитку ЕМП в уrogenітальному тракті жінок, що перенесли інфекцію, спричинену *S. trachomatis*, *U. urealyticum* та *M. genitalium*, залежить від тривалості підтримання підвищених концентрацій міжклітинних адгезинів у сироватці крові і призводить до збільшення ризику ЕМП на 17,2–19,2%. Необхідні подальші дослідження для визначення детермінант персистенції запальної реакції слизової оболонки уrogenітального тракту після елімінації антигену і способів впливу на них для профілактики метаплазії і інфертильності.

Ключові слова: хламідіоз, мікоплазмоз, епітелій-мезенхімального перехід, ММР-9, фібронектин, ICAM-1, VCAM, імунотопогенез, вагініт, цервіцит.

Тривала персистенція запального процесу у слизовій оболонці уrogenітального тракту, спричиненого проникненням таких патогенів, як *S. trachomatis*, *U. urealyticum* та *M. genitalium*, може призводити до порушення не тільки функцій епітеліальних клітин, але і до дисрегуляції їхньої проліферації, апоптозу та диференціювання. Це може проявлятися метаплазією та епітеліально-мезенхімальним переходом (ЕМП). У свою чергу ЕМП може бути одним із патогенетичних механізмів трубною оклюзії та цервікальної метаплазії.

ЕМП – зворотний патологічний феномен, сутність якого полягає у втраті клітинами епітелію притаманного для них фенотипу та набутті такого, що є властивим для мезенхімальних клітин. При цьому епітеліальні клітини позбуваються апікально-базальної полярності, здатності утворювати щільні міжклітинні контакти та синтезувати такі молекули міжклітинної адгезії, як Е-кадгерин. І, навпаки, у них з'являються посилена міграційна здатність, інвазивність, стійкість до апоптозу та посилюється продукція компонентів екстрацелюлярного матриксу. Це супроводжується руйнуванням базальної мембрани та поширенням змінених клітин за межі своєї природної локалізації [6, 7].

Докази розвитку ЕМП при хламідіозі отримані нещодавно в експерименті [11]. Зокрема, була продемонстрована здатність *S. trachomatis* змінювати експресію головних мікро-РНК, що регулюють ЕМП, фіброз та канцерогенез, у клітинах репродуктивного епітелію. Експресія мікро-РНК 15a, 29b, 382 та 429, відповідальних за підтримання цілісності епітеліальних клітин, пригнічувалась, тоді як мікро-РНК 9, 19a, 22 та 205, що зумовлюють фіброз, навпаки, посилювалась. *S. trachomatis* індукувала ЕМП як *in vitro*, так і *in vivo*, що проявлялося супресією маркерів епітеліальних клітин (переважно Е-кадгерину) і, з іншого боку, посиленням продукції мезенхімальних маркерів ЕМП – Т-кадгерину, матриксної металопротеази-9 (ММР-9) та фібронектину (FN). ММР – сімейство цинковмісних ферментів, які беруть участь у процесах обміну екстрацелюлярних матриксних молекул, пов'язаних з метаплазією епітелію слизової оболонки уrogenітального тракту. ММР-9 зазвичай експресується гладком'язовими клітинами та макрофагами. Фібронектин – неколагеновий структурний глікопротеїд, що забезпечує інтеграцію компонентів міжклітинної речовини та адгезію клітин, контролює диференціювання клітин та підтримання цитоскелету, бере участь у запальних та репаративних процесах і також синтезується багатьма клітинами. Крім того, *S. trachomatis* посилювала синтез про-ЕМП-регуляторів, включаючи білки цинкових пальців, зв'язувальний

Характеристики груп пацієнток через 30±2 доби спостереження

Тип перебігу	Збудник	Кількість пацієнток, n	ICAM-1, нг/мл	VCAM, нг/мл	MMP-9, нг/мл	FN, мкг/мл	СБС	Частота цервікальної лейкоїї, %
Симптоматичний первинний	CHL	29	1170±16	1324±8	91±7	98±14	14±1,1	37,9
	MIC	28	758±11	1238±9	96±5	102±17	10,8±1	42,8
	UREA	26	760±14	1179±8	101±8	100±15	10,9±1	34,6
Симптоматичний рецидивний	CHL	28	995±11	1105±11	99±5	115±12	11±0,9	35,7
	MIC	25	711±13	1492±9	98±4	106±17	10±0,8	44,0
	UREA	27	708±12	1382±12	99±4	92±16	11±1,0	33,3
Латентний	CHL	25	1141±12	1196±10	104±8	102±17	8±1,0	32,0
	MIC	25	799±10	1143±13	103±7	97±18	7±1,0	36,0
	UREA	23	801±11	1120±10	105±6	113±14	7±1,0	30,0

Примітка. Дані представлені у вигляді: середнє ± стандартне відхилення; FN-фібронектин.

Е-бокс з хоум-боксом ZEB1, Snail 1/2 та тромбоспондин-1, але пригнічувала продукцію протеїнів з проти-ЕМП та профертильною дією, у тому числі головного білка щільно-подібних контактів конексину 43 (Cx43), Mets1, Add1Scarb1, aMARCKSL1. Важливо, що *S. trachomatis* призводила до безплідності тільки в умовах посилення продукції фактора некрозу пухлини (ФНП) Т-клітинами, а застосування інгібіторів каспаз попереджувало як ЕМП, так і безплідність. Грунтуючись на цих даних, низка авторів запропонувала наступний молекулярний механізм інфертильності при урогенітальному хламідіозі: індуквані хламідіями Т-клітини посилюють синтез ФНП, який, у свою чергу, стимулює ферменти каспази. Каспази інактивують дайсери, зумовлюючи зміни в експресії мікро-РНК, що веде до ЕМП [8, 9].

S. trachomatis асоціюється з підвищеним ризиком цервікального карциноматозу. Так, рецидивні інфекції *S. trachomatis* підвищують ризик виникнення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії високого ступеня-3+ у жінок з папіломавірусною інфекцією [3, 4].

У жінок з цервікальною метаплазією високого ступеня (CIN2/CIN3) та зрговілоклітинною карциномою реєструють більш високі концентрації MMP-9 і більш низькі рівні RECK порівняно з контролем. З іншого боку, встановлений статистично достовірний зв'язок між дисбалансом MMP-9/RECK та інфікованістю *S. trachomatis* та альфа-9-папіломавірусом людини [4]. Засвідчено, що індукція MMP-9. *S. trachomatis* опосередкована Toll-подібними рецепторами (в умовах інактивності бактерій та рецепторів експресія цього маркера ЕМП значно знижується) [12].

Мета дослідження: встановлення можливої асоціації між видом збудника, типом інфекційного процесу, тривалістю запальної реакції у слизовій оболонці урогенітального тракту, вмістом міжклітинних адгезинів та частотою виявлення підвищеного вмісту маркерів ЕМП у змивах з каналу шийки матки у період після ерадикації збудника.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були включені 236 жінок (від 19 до 39 років), що завершили курс антимікробної терапії з приводу монобактеріальної урогенітальної інфекції, спричиненої одним із патогенів – *S. trachomatis*, *U. urealyticum* та *M. genitalium*, з підтвердженою методом ПЛР ерадикацією збудника.

Залежно від вихідного типу клінічного перебігу інфекції (первинний, вторинний, латентний) пацієнтки були розподілені на три групи. У свою чергу кожна група складалася з 3 підгруп за видом збудника.

Обстеження пацієнток проводили через 30±2, 60±5,

90±10, 120±10 та 180±10 днів після закінчення стандартного курсу антимікробної терапії, яка включала: оцінювання симптомів запалення слизової оболонки урогенітального тракту, виявлення цервікальної лейкоїї, вимірювання сироваткових концентрацій молекул ICAM-1, VCAM та маркерів ЕМП (MMP-9, фібронектину) у змивах з каналу шийки матки.

Інтенсивність симптомів (виділення, біль, дизурія, свербіж) оцінювали за допомогою розробленої нами анкети за шкалою від 0 до 5. Розраховували сумарний бал симптомів (СБС), що міг мати значення від 0 до 40 балів.

Цервікальну лейкоїю визначали як >10 поліморфно-ядерних нейтрофільних гранулоцитів у полі зору при великому збільшенні (×400) і вимірювали при мікроскопічному дослідженні вологих препаратів. Для їхнього виготовлення просочені цервікальними виділеннями тампони промивали в ізотонічному розчині. Після промивання одну краплю розчину вміщували на предметне скло.

Маркери ЕМП (MMP-9, фібронектин) визначали у цервікальних змивах методом імуноферментного аналізу (ELISA) із використанням стандартних комерційних тест-систем (відповідно Bender MedSystems GmbH, Австрія, та Technoclone). Змиви з каналу шийки матки отримували за методикою, описаною Л.Д. Андосовою та співавторами [1].

Для визначення концентрації розчинних молекул міжклітинної адгезії ICAM-1 та VCAM у сироватці крові проводили імуноферментний аналіз (ELISA), застосовуючи тест-системи (Bender MedSystems GmbH, Австрія). Зразки крові набирали із кубітальної вени. Сироватку відділяли при центрифугуванні та заморожували до температури -80 °С.

Статистичний аналіз: достовірність розбіжностей декількох груп (більше двох) за середніми показниками визначали при дисперсійному аналізі. Попарні порівняння проводили за критерієм Стьюдента. Достовірність розбіжностей часток оцінювали за критерієм χ^2 . Рівень значущості розбіжностей вважали рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 30±2 доби спостереження після закінчення стандартної антимікробної терапії всі групи характеризувалися підвищеними середніми показниками сироваткових концентрацій адгезинів ICAM-1, VCAM, СБС, наявністю пацієнток з цервікальною лейкоїєю (табл. 1). Незважаючи на високі концентрації ICAM-1 та VCAM середні рівні MMP-9 та фібронектину не виходили за межі нормального діапазону, який для кожного з маркерів становив відповідно: 78,4–105,2 нг/мл та 68–139 мкг/мл. Дис-

Динаміка зростання частки пацієнток з підвищеним вмістом маркерів ЕМП у цервікальних змивах через 30±2 доби до 180±10 діб спостереження, %

Тип перебігу	Збудник	Кількість пацієнток, n	Через 30±2 доби	Через 60±5 доби	Через 90±10 доби	Через 120±10 доби	Через 180±10 доби
Симптоматичний первинний	CHL	29	0	6,9	10,3	13,8	17,2
	MIC	28	0	7,14	10,14	14,3	14,3
	UREA	26	0	3,8	7,7	15,4	19,2
Симптоматичний рецидивний	CHL	28	3,6	14,3	17,9	25	25
	MIC	25	0	16,0	16,0	20	24
	UREA	27	3,7	11,1	14,8	18,5	18,5
Латентний	CHL	25	8,0	16,0	20,0	28	28,6
	MIC	25	12,0	12,0	24,0	24	24
	UREA	23	8,7	13,0	21,7	26	26

Таблиця 3

Порівняльні характеристики груп пацієнток з підвищеним та нормальним вмістом маркерів ЕМП через 180±10 діб спостереження з моменту закінчення антимікробної терапії

Тип перебігу	Групи за вмістом маркерів	Кількість пацієнток, n	ICAM-1	VCAM	MMP-9	Фібронектин	Частота симптомів	Частота цервікальної лейкої
Симптоматичний первинний	Нормальний вміст маркерів ЕМП	47	207±9	404±8	96±9	90±12	14,8	17,0
	Підвищений вміст маркерів ЕМП	36	328±11	552±9	229±10	177±16	30,6	25,0
Симптоматичний рецидивний	Нормальний вміст маркерів ЕМП	29	179±14	386±11	87±13	103±12	17,2	13,8
	Підвищений вміст маркерів ЕМП	51	701±13	603±13	199±11	214±16	43,1	51,0
Латентний	Нормальний вміст маркерів ЕМП	16	184±12	386±11	100±9	102±17	25,0	18,8
	Підвищений вміст маркерів ЕМП	59	769±10	617±12	231±13	223±10	49,2	64,4

персійний аналіз характеристик виявив статистично достовірну неоднорідність між групами за середніми показниками концентрації адгезивних молекул ICAM-1 та VCAM, СБС та лейкої. Навпаки, за середніми концентраціями маркерів ЕМП у цервікальних змивах групи достовірно не відрізнялися. Проводячи в подальшому парні порівняння, було встановлено, що у пацієнток, у яких діагностували уrogenітальний хламідіоз, найбільші концентрації обох міжклітинних адгезинів реєстрували у групах з первинним симптоматичним та латентним перебігом. У той самий час, найбільша інтенсивність симптомів і частота виявлення лейкої мали місце при симптоматичних типах перебігу. Групи пацієнток, що пройшли терапію з приводу уrogenітального мікоплазмозу та уреоплазмозу, за величиною середніх концентрацій ICAM-1 розташувалися у низхідному порядку наступним чином: латентний перебіг>симптоматичний первинний>симптоматичний рецидивний. Тоді як за середньою концентрацією VCAM їхня розстановка була іншою: симптоматичний рецидивний>симптоматичний первинний>латентний перебіг. Однак, як і після перенесеної хламідійної інфекції, інтенсивність симптомів та частота виявлення лейкої були максимальними за первинного симптоматичного і рецидивного симптоматичного перебігу.

При збільшенні терміну спостереження у всіх групах незалежно від вихідного типу клінічного перебігу інфекційного процесу і виду збудника збільшувалася частка пацієнток з підвищеним вмістом маркерів ЕМП у цервікальних змивах (табл. 2). Через 120±10 діб у переважній більшості груп вона досягла максимуму і суттєво не змінювалася до 180±10 діб. Аналіз достовірності розбіжностей між групами з різним вихідним типом клінічного перебігу за часткою пацієнток з підвищеним вмістом маркерів ЕМП у цервікальних змивах, отриманих через 180±10 діб спостереження, дозволив дійти висновку, що ризик розвитку ЕМП був вищий у тих із них, які до ерадикації збудника мали рецидивний або латентний тип перебігу уrogenітальної інфекції. З цим узгоджується розташування груп за середніми концентраціями MMP-9 та фібронектину, що на цей день склали відповідно: 181±8 та 177±15 для групи з первинним типом перебігу, 199±11 та 214±15 – для групи з рецидивним типом перебігу і 229±13 та 223±9 – для групи з латентним перебігом. Вид збудника статистично достовірно не позначався на ризику розвитку ЕМП, зокрема, про це свідчить відсутність статистично достовірної різниці за цим показником між групами з одним клінічним типом перебігу, але різним видом збудника.

Заслугове на увагу той факт, що через 30 ± 2 доби спостереження середні показники сироваткових адгезинів, СБС та лейкої (табл. 3) були достовірно вищими, ніж через 180 ± 10 днів. Отже, для індукції ЕМП більш суттєвим є тривалість підтримання підвищених концентрацій ICAM-1, VCAM, а не величина цього підвищення.

На заключному етапі були порівняні підгрупи з підвищеним і нормальним вмістом маркерів ЕМП за середніми концентраціями MMP-9 та фібронектину, міжклітинних адгезинів та частотою виявлення симптомів та цервікальної лейкої. Послідовне застосування дисперсійного аналізу та парних порівнянь за *t*-критерієм з урахуванням поправки Бонфероні дозволило нам встановити, що незалежно від типу клінічного перебігу вихідного інфекційного процесу в уrogenітальному тракті для груп з підвищеним вмістом маркерів ЕМП також були притаманні більш високі концентрації обох адгезинів (порівняно з групами з нормальним вмістом маркерів ЕМП). Крім того, у групах з підвищеним вмістом маркерів ЕМП порівняно з тими, у яких вони були в нормі, достовірно частіше (критерій χ^2 ; $p < 0,05$) виявляли симптоми запалення уrogenітального тракту та цервікальну лейкоїю.

Прогнозування та профілактика важких патологічних наслідків ІПСШ неможливі без розуміння механізмів впливу клітинних та молекулярних елементів запальної реакції, а також його тривалості, на структуру та функції епітелію уrogenітального тракту. На сьогодні чітко встановлено, що навіть після усунення зі слизової оболонки головних індукторів імунної реакції – антигенних структур, патогенів – остання може зберігатися ще протягом досить тривалого часу (до 70 днів після резолюції інфекційного процесу) [10]. Її морфологічними ознаками є лімфоцитарні інфільтрати, притаманні для реакції гіперчутливості сповільненого типу, що складаються переважно з хелперних CD4⁺-клітин і розташовуються периваскулярно у межах lamina propria [5]. На жаль, чинники, що визначають тривалість запальної реакції у слизовій оболонці після елімінації збудника, детально не вивчені. У цьому сенсі великий науковий інтерес представляють дослідження характеру та динаміки змін концентрацій молекул міжклітинної адгезії у ході інфекційного процесу, оскільки саме ними значною мірою опосередкована взаємодія імунних клітин між собою та з ендотеліальними та епітеліальними клітинами.

У попередніх дослідженнях [2] нами було виявлено, що розвиток імунної реакції у слизовій оболонці супроводжується збільшенням сироваткових концентрацій таких міжклітинних адгезинів, як ICAM-1 та VCAM. ICAM-1 має критичне значення для передачі сигналу від антигенпрезентувальних клітин до Т-хелперів типу 1 і, таким чином, визначає швидкість імунної реакції. Контакт з молекулою VCAM надає цитолітичним (CD8⁺) та хелперним (CD4⁺) Т-клітинам змогу мігрувати крізь ендотеліальну клітину і далі, в зону запалення. Цілком закономірно, що після ерадикації антигенів вміст молекул ICAM-1 та VCAM поступово знижується, але його нормалізація займає досить тривалий час. Також було встановлено, що динаміка зниження сироваткових концентрацій зазначених адгезинів залежить від клінічного типу перебігу інфекційного процесу, індивідуальних особливостей регуляції імунної відповіді і не залежить від виду збудника. При латентному та рецидивному перебігу зниження відбувалося повільніше, ніж при первинному. Це можна пояснити різними типами імунної реакції. При першому контакті з антигеном у слизовій оболонці уrogenітального тракту розвивається реакція, яку регулюють Т-хелпери типу 1, а елімінація антигену здійснюється цитолітичними (CD8⁺) клітинами. При по-

вторному та тривалому контакті з антигеном переважає гуморальна реакція, яка координується Т-хелперами типу 2. Слід відзначити, що даний тип відповіді менш ефективний для усунення внутрішньоклітинних патогенів, до яких належать *S. trachomatis*, *U. urealyticum* та *M. genitalium*.

З огляду на отримані в попередніх дослідженнях дані, нами була висунута гіпотеза, згідно з якою тривале підтримання підвищених концентрацій молекул міжклітинної адгезії сприяє персистенції імунокомпетентних клітин у слизовій оболонці. Їхня активність змінює природне цитокінове оточення епітеліальних клітин і, як наслідок, веде до порушення їхніх функцій і дисрегуляції низки важливих процесів – апоптозу, репарації та диференціювання. У жінок це може призводити до таких серйозних ускладнень, як метаплазія і оклюзія маткових труб. У ході даного дослідження були отримані докази зв'язку між тривалістю збереження підвищених концентрацій адгезинів ICAM-1 та VCAM у сироватці крові та ризиком розвитку ЕМП у слизовій оболонці уrogenітального тракту. Зокрема, на 180-у добу після ерадикації збудника частка пацієнток з підвищеним вмістом MMP-9 та фібронектину була достовірно більшою на 13–20% залежно від вихідного типу клінічного перебігу, інфекційного процесу. Слід зазначити, що підвищені концентрації маркерів ЕМП реєстрували достовірно частіше при латентному та рецидивному перебігу, ніж при первинному. Подібну особливість можна пояснити переважанням гуморального типу відповіді при тривалому та повторному контакті з антигеном, що, як зазначалося, є менш ефективним з точки зору елімінації збудника. У той самий час, достовірної асоціації між видом збудника та вірогідністю розвитку ЕМП не визначали. Про це, зокрема, свідчить відсутність статистично достовірної різниці щодо частки пацієнток з підвищеним вмістом маркерів ЕМП у цервікальних змивах між групами з різним видом збудника, але однаковим типом перебігу.

У ході заключного етапу дослідження було виявлено, що як через 30 ± 2 , так і через 180 ± 10 діб для групи з підвищеним вмістом маркерів ЕМП були характерні достовірно більш високі середні показники обох адгезинів та достовірно частіше реєстрували симптоми запалення слизової оболонки уrogenітального тракту та лейкоїю, ніж у групі з нормальним вмістом цих маркерів. Це є ще одним доказом впливу тривалої запальної реакції на розвиток епітелій-мезенхімального переходу.

ВИСНОВКИ

1. Вірогідність розвитку ЕМП уrogenітальному тракті жінок, що перенесли інфекцію, спричинену *S. trachomatis*, *U. urealyticum* та *M. genitalium*, залежить від тривалості підтримання підвищених концентрацій міжклітинних адгезинів у сироватці крові: підтримання середніх концентрацій ICAM-1 $> 207 \pm 9$ нг/мл та VCAM $> 404 \pm 8$ нг/мл тривалістю 180 ± 10 діб призводить до збільшення ризику ЕМП на 17,2–19,2%.
2. Вихідний тип клінічного перебігу інфекції є основним чинником, що визначає частоту розвитку ЕМП: підвищені концентрації MMP-9 та фібронектину у цервікальних змивах виявляють у 1,5 разу частіше за латентного та рецидивного перебігу, ніж за первинного ($p < 0,05$; критерій χ^2).
3. Вид збудника достовірно не позначається на вірогідності розвитку ЕМП: розбіжності між групами з різним видом збудника і однаковим вихідним типом клінічного перебігу не є статистично достовірними ($p > 0,05$; критерій *t* з поправкою Бонфероні).
4. Необхідні подальші дослідження детермінант тривалості запальної реакції у слизовій оболонці уrogenітального тракту після елімінації антигенних структур збудника.

Определение факторов риска эпителий-мезенхимального перехода в слизистой оболочке урогенитального тракта женщин в условиях воспалительного процесса, индуцированного *C. trachomatis*, *U. urealyticum* и *M. genitalium*
М.Р. Анфилова

Цель исследования: установление возможной ассоциации между видом возбудителя, типом инфекционного процесса, длительностью воспалительной реакции в слизистой оболочке урогенитального тракта, содержанием межклеточных адгезинов и частотой выявления повышенного содержания маркеров эпителий-мезенхимального перехода (ЭМП) в смывах из канала шейки матки в период после эрадикации возбудителя у женщин, инфицированных *C. trachomatis*, *U. urealyticum* и *M. genitalium*.

Материалы и методы. Было обследовано 236 пациенток в возрасте от 19 до 39 лет, которые перенесли урогенитальный хламидиоз/микоплазмоз/уреаплазмоз с подтвержденной методом ПЦР эрадикацией возбудителя. В зависимости от исходного типа клинического течения инфекции (первичный, вторичный, латентный) пациентки были разделены на три группы. В свою очередь каждая группа состояла из 3 подгрупп по виду возбудителя. Обследование пациенток включало: измерение концентраций межклеточных адгезинов ICAM-1 и VCAM в сыворотке крови, маркеров ЭМП (MMP-9, фибронектина) в цервикальных смывах, выявление лейкоцитов в цервикальных мазках, определение интенсивности симптомов по суммарному баллу. Указанные процедуры проводили через 30±2, 60±5, 90±10, 120±10 и 180±10 дней после окончания стандартной антимикробной терапии.

Результаты. В ходе проведенного исследования было установлено, что факторами риска ЭМП слизистой оболочки урогенитального тракта женщин, которые перенесли хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, является продолжительное (более 30 дней) поддержание повышенных концентраций адгезинов ICAM-1 и VCAM, рецидивное и латентное течение исходного инфекционного процесса. Вид возбудителя не влияет на вероятность развития ЭМП.

Заключение. Вероятность развития ЭМП в урогенитальном тракте женщин, перенесших инфекцию, вызванную *C. trachomatis*, *U. urealyticum* и *M. genitalium*, зависит от длительности поддержания повышенных концентраций межклеточных адгезинов в сыворотке крови и приводит к увеличению риска развития ЭМП на 17,2–19,2%. Необходимо дальнейшие исследования для определения детерминант персистенции воспалительной реакции слизистой оболочки урогенитального тракта после элиминации антигена и способов воздействия на них для профилактики метаплазии и infertility.

Ключевые слова: хламидиоз, микоплазмоз, эпителий-мезенхимальный переход, MMP-9, фибронектин, ICAM-1, VCAM, иммунопатогенез, вагинит, цервицит.

Definition of risk factors epithelium-mesenchymal transition in the urogenital tract of women mucosa in inflammatory conditions induced *C. trachomatis*, *U. urealyticum* and *M. genitalium*
M.R. Anfilova

The objective: to establish a possible association between the type of agent, the type of infection, the duration of the inflammatory reaction in the mucosa of the urogenital tract, the content of intercellular adhesins on the one hand, and the detection rate increased content markers epithelium mesenchymal transition in the washings from the cervical canal during the period after the eradication of the pathogen in women infected with *C. trachomatis*, *U. urealyticum* and *M. genitalium*.

Patients and methods: 236 patients aged 19 to 39 years who underwent urogenital chlamydiosis /mycoplasmosis/ureaplasmosis, confirmed by PCR with the eradication of the pathogen. Depending on the type of source of the clinical course of infection (primary, secondary, latent) were distributed to the patient among the three groups. In turn, each group consisted of 3 subgroups on the type of pathogen. A survey of patients included: measurement of concentrations of intercellular adhesins ICAM-1 and VCAM serum markers of EMT (MMP-9, fibronectin) in cervical swabs, leukorrhea detection in cervical smears, determination of the intensity of the symptoms on the total score of symptoms. These procedures were carried out at 30±2, 60±5, 90±10, 120±10 and 180±10 days after standard antimicrobial therapies.

Results. During the study it was found that EMT mucous urogenital tract of women who have had chlamydia, mycoplasmosis, ureaplasmosis is long (more than 30 days) maintenance of elevated concentrations of adhesins ICAM-1 and of VCAM, recurrent and latent during the initial infection. pathogen type does not affect the likelihood of developing EMT.

Conclusion. The probability of EMT in the urogenital tract of women who have had an infection caused by *C. trachomatis*, *U. urealyticum* and *M. genitalium*, is dependent on the duration of the maintenance of elevated concentrations of intercellular adhesins in the serum and increases the risk of EMT 17,2–19,2%. Further studies are needed to determine the determinants of the persistence of the inflammatory mucosa of the urogenital tract reaction after elimination of antigen and methods of influencing them for the prevention of metaplasia and infertility.

Key words: chlamydiosis, mycoplasmosis, epithelium-mesenchymal transition, MMP-9, fibronectin, ICAM-1, VCAM, immunopathogenesis, vaginitis, cervicitis.

Сведения об авторе

Анфилова Марина Родионовна – Кафедра кожных и венерических болезней Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Винницкий областной клинический кожно-венерологический диспансер, 21050, г. Винница, ул. 1 Мая, 21; тел.: (067) 285-56-67. E-mail: m_anfilova@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Андосова Л.Д., Качалина О.В., Куделькина С.Ю., Михалева О.В. Показатели гуморального иммунитета при заблеваханиях шейки матки инфекционного генеза// Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 4. – С. 175–177.
- Анфилова М.Р. Ценность определения сывороточных концентраций молекул межклеточной адгезии для прогнозирования течения воспалительных процессов у женщин с монобактериальными урогенитальными инфекциями, вызванными *C. trachomatis*, *U. urealyticum* и *M. genitalium* //Дерматовенерология. Косметология. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 186–195.
- Chlamydia trachomatis* and risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in women with persistent human papillomavirus infection: a cohort study //Jensen K.E., Thomsen L.T., Schmiedel S. //Sex. Transm. Infect. – 2014. – Nov;90(7):550-5. doi: 10.1136/sextrans-2013-051431. Epub 2014 Apr 12.
- Chlamydia trachomatis* and risk of prevalent and incident cervical premalignancy in a population-based cohort //Safaeian M., Quint K., Schiffman M. //J. Natl. Canc. Inst. – 2010 Dec 1;102(23):1794-804. doi: 10.1093/jnci/djq436. Epub 2010 Nov 23.
- Host cell cytokines induced by *Chlamydia pneumoniae* decrease the expression of interstitial collagens and fibronectin in fibroblasts //Baumert J., Schmidt K.H., Eitner A. //Infect. Immun. – 2009. – Feb;77(2):867-76. doi: 10.1128/IAI.00566-08. Epub 2008 Dec 1.
- Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition //J. Clin. Invest. – 2009. – V. 119(6). – P. 1420–1428.
- Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis //J. Clin. Invest. – 2003. – V. 112(12). – P.1776-1784.
- Kleba B, Stephens RS. Bacteria-associated fibronectin does not enhance *Chlamydia trachomatis* infectivity in vitro //Microb. Pathog. – 2005. – Vol. 39 (12). – P. 53–55.
- MMP-9/RECK Imbalance: A Mechanism Associated with High-Grade Cervical Lesions and Genital Infection by Human Papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* //Discacciati M.G., Gimenes F., Pennacchi P.C. //Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. – 2015. – Oct; 24(10): 1539-47. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0420. Epub 2015 Aug 10.
- Paolillo R. Induction of VEGF and MMP-9 expression by toll-like receptor 2/4 in human endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae* //Paolillo R., Iovene M.R., Romano Carratelli C., Rizzo A. //Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2012. – Vol. 25 (2). – P. 377–386.
- Role of Epithelial-Mesenchyme Transition in *Chlamydia Pathogenesis* //Gjertsem J.U., Omosun Y., Stuchlik O. //PLoS One. – 2015. – 10 (12):e0112194.
- The recall response induced by genital challenge with *Chlamydia muridarum* protects the oviduct from pathology but not from reinfection //Riley M.M., Zurenski M.A., Frazer L.C. //Infect. Immun. – 2012. – Jun;80(6):2194-203. doi: 10.1128/IAI.00169-12. Epub 2012 Mar 19.

Статья поступила в редакцию 12.07.2016