

На правах рукописи

АБДУЛЛАЕВА ЛЕЙЛА ХОСРОВНА

**РОЛЬ В-ЛИМФОЦИТОВ И АУТОАНТИТЕЛ В РАЗВИТИИ
НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА И СВЯЗАННОГО
С НИМ БЕСПЛОДИЯ**

14.01.01- акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор биологических наук

**Малышкина Анна Ивановна
Анциферова Юлия Станиславовна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства, гинекологии
и репродуктологии ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России

Линде Виктор Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России

Унанян Ара Леонидович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.028.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России, сайт: www.niimid.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эндометриоз - одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, поражающее до 50% женщин репродуктивного возраста и препятствующее реализации их репродуктивной функции (Линде В.А. и др., 2013, Унанян А.Л. и др. 2017, Foti P.V. et al. 2018). Существующие на данный момент гипотезы, объясняющие механизмы нарушения фертильности у женщин с эндометриозом, не раскрывают до конца патогенеза заболевания.

Одна из существующих гипотез предполагает наличие аутоиммунных нарушений при эндометриозе (Macer, M. L. et al. 2012), что основано на отмеченной многими авторами усиленной продукции аутоантител при данной патологии (Ulkoval-Galova Z., et al., 2002; Randall G.W. et al., 2009; 2010, Caccavo D. et al., 2011). Как известно, в основе механизмов усиленной продукции аутоантител лежит активация В-лимфоцитов (Perez-Andres M. et al., 2010). Оценка фенотипа и определение стадий дифференцировки В-лимфоцитов позволяет оценить степень активности гуморальных иммунных реакций. Однако работы, посвященные изучению характера функционирования В-лимфоцитов при эндометриозе и связанном с ним бесплодии, в настоящее время практически отсутствуют.

В связи с этим, уточнение особенностей дифференцировки и активации В-лимфоцитов с одновременным определением характера продукции аутоантител у пациенток с эндометриозом и бесплодием является актуальной задачей, имеющей как научное, так и практическое значение, поскольку ее решение позволит не только уточнить механизмы развития эндометриоза и связанного с ним бесплодия, но и может послужить основой для разработки новых критериев диагностики данного заболевания.

Степень разработанности темы

К настоящему времени проведены исследования по изучению особенностей продукции аутоантител при эндометриозе и связанном с ним бесплодии (Nabeta M., et al., 2010, Caccavo D. et al., 2011). Достаточно давно было установлено, что у пациенток с эндометриозом как в сыворотке, так и в перитонеальной жидкости повышено содержание анти-эндометриальных антител, а также аутоантител к фосфолипидам, аннексину, ламинину (Ulkoval-Galova Z., et al., 2002; Randall G.W. et al., 2009; Caccavo D. et al., 2011). Но до сих пор нет единого мнения об их роли в патогенезе данной патологии. Научных работ, посвященных изучению особенностей дифференцировки и активации В-лимфоцитов при бесплодии, обусловленном эндометриозом различной степени распространенности, ранее не проводилось.

Цель исследования: выявить новые аспекты патогенеза наружного генитального эндометриоза и связанного с ним бесплодия и разработать новые методы диагностики данного заболевания на основании определения особенностей дифференцировки В-лимфоцитов, системной и локальной продукции аутоантител.

Задачи исследования

1. Выявить клинически значимые факторы, влияющие на состояние репродуктивной функции пациенток с эндометриозом различных стадий.
2. Установить направленность дифференцировки и активации В-лимфоцитов в периферической крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом различных стадий и бесплодием.
3. На основании изучения содержания В10-лимфоцитов и фактора APRIL выявить особенности регуляции функциональной активности В-лимфоцитов в периферической крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом различных стадий и бесплодием.
4. Оценить особенности содержания иммуноглобулинов основных классов и аутоантител различной специфичности в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом различных стадий и бесплодием и охарактеризовать взаимосвязь между параметрами дифференцировки и активации В-лимфоцитов и продукцией аутоантител у здоровых фертильных женщин и пациенток с эндометриозом различных стадий и бесплодием.
5. Разработать новые критерии диагностики эндометриоза у пациенток с бесплодием.

Научная новизна исследования

Впервые показано, что развитие эндометриоза и бесплодия сопровождается нарушением дифференцировки периферических и перитонеальных В-лимфоцитов в сторону увеличения пула наивных CD19+CD27- В-лимфоцитов и снижения содержания CD19+CD27+ клеток памяти, а также повышения уровня плазматических клеток и активированных В-лимфоцитов.

Впервые выявлено нарушение регуляции активности В-клеток при эндометриозе различных стадий и бесплодии за счет снижения содержания CD20+IL-10+ В-лимфоцитов в периферической крови и перитонеальной жидкости.

Выявлена взаимосвязь показателей дифференцировки и активации В-лимфоцитов с длительностью и характером бесплодия у пациенток с эндометриозом различных стадий.

Установлена зависимость системной и локальной продукции органоспецифических и неспецифических аутоантител от стадий эндометриоза.

Выявлено, что у пациенток с эндометриозом различных стадий и бесплодием резко снижено количество и сила корреляционных взаимодействий между показателями, характеризующими дифференцировку и активность В-лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов и аутоантител.

Показано, что параметры, характеризующие дифференцировку и активность В-лимфоцитов, могут служить критериями диагностики эндометриоза у пациенток с бесплодием.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены новые механизмы патогенеза эндометриоза при бесплодии.

Разработан новый способ диагностики эндометриоза у женщин с бесплодием на основании определения в периферической крови относительного содержания CD19+IgD+ В-лимфоцитов. Получен патент на изобретение «Способ диагностики эндометриоза у женщин с бесплодием» № 2657802 от 15.06.2018.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения России (директор д.м.н., проф. А. И. Малышкина) на базе IV гинекологического отделения. Лабораторные исследования проводились в лабораториях клинической иммунологии (зав. лаб. заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. Н. Ю. Сотникова), патоморфологии и электронной микроскопии (зав. лаб. д.м.н., проф. Л.П. Перетятко).

Всего было обследовано 243 женщины с бесплодием. Первую основную группу составили 161 женщина с бесплодием, обусловленным эндометриозом 1-2 стадии по классификации Американского общества фертильности, 1985 год (N80.3 - эндометриоз тазовой брюшины), вторую основную группу - 53 женщины с бесплодием, обусловленным эндометриозом 3-4 стадии по классификации Американского общества фертильности, 1985 год (N80.1 эндометриоз яичников, N80.2 эндометриоз маточных труб, N80.3 эндометриоз тазовой брюшины, N80.4 эндометриоз ректовагинальной перегородки и влагалища), в группу сравнения вошли 29 женщин с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором (N97.1 женское бесплодие трубного происхождения). Контрольную группу составили 60 здоровых фертильных женщин с реализованной репродуктивной функцией и отсутствием наружного эндометриоза.

Всем женщинам проводилось полное клиничко-лабораторное обследование, женщинам с бесплодием была выполнена лечебно-диагностическая лапароскопия. В ходе операции для исключения внутриматочной патологии, производилась жидкостная гистероскопия и биопсия эндометрия.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь и перитонеальная жидкость

Лабораторные методы:

Иммунологические - методом трехцветной проточной цитофлюориметрии на приборе FACSCanto II (Becton Dickinson, USA) определяли фенотип В-лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости с помощью моноклональных антител (мАТ); методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости определяли концентрацию фактора APRIL, содержание иммуноглобулинов основных классов IgG, IgA и IgM, уровень органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, а также оценивали наличие в сыворотке маркеров острой и хронической бактериально-вирусной инфекции.

Морфологические – проведение обзорной гистологии.

Математическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «Statistica 6.0.», «MicrosoftOffice 2010», «MedCalc» и «OpenEpi» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения, в программе «OpenEpi» рассчитывали относительный риск (OR) с 95% ДИ. С использованием программы «MedCalc» был проведен ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту

Развитие эндометриоза и связанного с ним бесплодия обусловлено угнетением активности регуляторных В-лимфоцитов, что ведет к накоплению пула наивных и активированных В-клеток, В1-лимфоцитов и плазматических клеток как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости с максимальной выраженностью нарушений дифференцировки В-лимфоцитов на локальном уровне пропорционально стадии патологического процесса.

Нарушение дифференцировки В-лимфоцитов лежит в основе усиления аутореактивности и повышения выработки аутоантител различной специфичности, которые с одной стороны участвуют в усилении локальных воспалительных реакций, способствующих развитию эндометриоидных очагов, а с другой стороны оказывают повреждающее действие на органы репродуктивной системы, определяя снижение фертильности у пациенток с эндометриозом.

Показатель относительного содержания CD19+IgD+ в периферической является диагностическим критерием эндометриоза у женщин с бесплодием.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты исследования по теме диссертации докладывались и обсуждались на Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2018» (г. Ива-

ново, 3-4 апреля 2018 г.), на II Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (г. Иваново, 13-17 апреля 2015 г.); на III Всероссийской образовательно-научная конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (г. Иваново, 10-14 апреля 2017 г.); на IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (г. Иваново, 9-12 апреля 2018г.), на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Городковские чтения», посвященная 35-летию со дня основания ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (г. Иваново, 14 октября 2015 г.), на XVI Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 5-8 июня 2017г.)

Разработанный способ диагностики эндометриоза у женщин с бесплодием прошел предрегистрационное испытание в гинекологической клинике на базе ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Материалы используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Личное участие автора

Автором проводился отбор пациенток в исследуемые группы, согласно критериям включения и исключения, проводилась беседа с женщинами с целью получения согласия на участие в исследовании, выполнялся сбор жалоб и анамнеза, заполнялись карты обследования. Полученные данные были статистически обработаны, проанализированы, результаты описаны. Автор сформулировал выводы, основные положения и практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 3 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 4 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список лите-

ратуры, включающий 174 источника. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 15 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Женщины, вошедшие в исследование, были активного репродуктивного возраста, средний возраст был сопоставим во всех группах ($30,1 \pm 0,64$ года в контрольной группе, $29,43 \pm 0,27$ года – у женщин с эндометриозом 1-2 стадии, $29,3 \pm 0,52$ года – у женщин с эндометриозом 3-4 стадии, в группе сравнения – $29,59 \pm 0,63$ года, $p > 0,05$ во всех случаях). Основная часть женщин была в возрасте 26–30 лет. Эти результаты согласуются с данными литературы, также утверждающими, что эндометриоз диагностируется у женщин активного репродуктивного возраста (Юренева С.В., 2011, Prescott J. et al., 2016, González-Comadran M. et al., 2017, Foti P.V. et al., 2018). Средний возраст менархе в группах женщин с эндометриозом ($13,04 \pm 0,10$; $13,11 \pm 0,17$ года) достоверно не отличался от контроля ($13 \pm 0,17$ года, $p > 0,05$) и группы сравнения ($13,45 \pm 0,29$ года, $p > 0,05$). Женщины контрольной, 1 и 2 основных групп и группы сравнения были сопоставимы по длительности менструального цикла ($28,83 \pm 0,28$; $28,44 \pm 0,16$; $27,6 \pm 0,35$; $28,17 \pm 0,24$ дней соответственно, $p > 0,05$ во всех случаях) и продолжительности менструальных кровотечений ($4,98 \pm 0,14$; $4,8 \pm 0,09$; $5,1 \pm 0,16$; $5,17 \pm 0,23$ дня соответственно, $p > 0,05$ во всех случаях). Не было выявлено достоверных различий в возрасте начала половой жизни, частоте встречаемости аномальных маточных кровотечений ($p > 0,05$ во всех случаях). Альгоменорея встречалась достоверно чаще у пациенток 1-й (52,17%) и 2-й (90,6%) основных клинических групп и в группе сравнения (41,38%), чем у женщин контрольной группы (16,67%, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$ соответственно). Женщины с 3-4 стадией эндометриоза достоверно чаще жаловались на болезненные менструации, чем с эндометриозом 1-2 стадии и с трубным фактором бесплодия ($p = 0,001$ в обоих случаях). Причинами возникновения сильных болей при эндометриозе 3-4 стадии, по мнению исследователей, являются: перитонеальные поражения, вызывающие воспалительную реакцию с секрецией простагландинов, цитокинов, гистамина и кинина; агрессивное действие самих глубоких инфильтративных очагов, разрушающих ткани и нервные волокна; раздражение брюшины детритом разорвавшихся эндометриоидных кист (Harada T., 2013).

В группе женщин с распространенным эндометриозом первичное бесплодие встречалось достоверно чаще (73,6%) по сравнению с группой женщин с «малыми» формами эндометриоза (56%, $p < 0,02$) и группой сравнения (38%, $p < 0,01$). Этот факт согласуется с мнением авторов, что в целом у женщин с эн-

дометриозом чаще диагностируется первичное бесплодие (Vercellini P. et al., 2014; Nandedkar S.S., et al., 2015; Bansal A., et al. 2017).

Своевременные роды в анамнезе в основных группах и группе сравнения были достоверно реже по сравнению с контрольной группой (19,88%, 13,2%, 27,6% против 100%, $p < 0,001$ во всех случаях). У женщин 1-й основной группы достоверно чаще наблюдались ранние самопроизвольные выкидыши по сравнению со 2-й основной группой (18,01% против 10,3%, $p < 0,01$), поздние достоверно чаще – по сравнению с другими группами наблюдения (3,73% против 0%, 0%, 0%, $p < 0,02$ во всех случаях). Медицинские аборт в группе сравнения (41,4%) отмечены достоверно чаще по сравнению с женщинами с эндометриозом (16,77%, 18,87%, $p < 0,02$, $p < 0,05$ соответственно).

Средняя продолжительность бесплодия в клинических группах наблюдения достоверно не различалась. Бесплодие длительностью 3-5 лет у женщин 1-й основной группы (49,69%) встречалось достоверно чаще, чем у женщин 2-й основной группы (34%, $p < 0,05$). Данный факт может быть объяснен тем, что эндометриоз 3-4 стадии сопровождается выраженной альгоменореей и имеет свои ультразвуковые признаки, позволяющие его заподозрить в более ранние сроки (Chamié L.P., et al. 2011; Громова Т.С. и др. 2017).

У женщин 1-й основной группы (7,45%) достоверно чаще, чем в контрольной группе (0%), в анамнезе диагностировалась гиперпролактинемия ($p < 0,01$), которая могла быть следствием локальной гиперэстрогемии (Ярмолинская М.И., 2009), а также стресса, возникающего вследствие дисменореи при эндометриозе. В свою очередь пролактин является индуктором ангиогенеза, являющимся важным звеном развития эндометриоидных инфильтратов (Bulun S.E., 2009). Также женщины этой группы достоверно чаще в анамнезе имели воспалительные заболевания органов малого таза (30,43%) по сравнению с контрольной группой (10%, $p < 0,001$) и группой с распространенным эндометриозом (13,21%, $p < 0,02$).

В группе женщин с распространенным эндометриозом чаще встречались кистозно-измененные яичники (функциональные и эндометриоидные кисты) по сравнению с женщинами с «малыми» формами эндометриоза (13,21% против 1,24%, $p < 0,01$), диагностированные при проведении УЗИ, что согласуется с данными авторов о том, что трансвагинальное ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография позволяют обнаружить эндометриому яичников на 3 или 4 стадии эндометриоза (Громова Т.А. и др., 2017).

Среди экстрагенитальной патологии у женщин с 1-2 стадией эндометриоза отмечена повышенная частота аллергических реакций по сравнению с контрольной группой (19,88% против 10%, $p < 0,05$), заболеваний дыхательной системы, а именно, бронхиальной астмы, по сравнению с группой женщин с 3-4

стадией эндометриоза (11,18% против 3,77%, $p < 0,05$). Эти данные согласуются с результатами исследований многих авторов, указывающих на ассоциацию эндометриоза с этими заболеваниями (Семятов С.М. и др., 2014). Также у женщин 1-й основной группы (8,07%) достоверно чаще по сравнению с контролем (1,67%) и 2-й основной группой (1,9%) встречались заболевания щитовидной железы, среди которых преобладал аутоиммунный тиреоидит ($p < 0,02$, $p < 0,05$ соответственно).

В группе женщин с 3-4 стадией эндометриоза достоверно чаще выявлялись хронические заболевания мочевыводящей системы по сравнению с контрольной группой (15,08% против 3,33%, $p < 0,05$), что, по мнению многих авторов, объясняется наличием выраженного инфильтративного поражения брюшины при эндометриозе, которое часто локализуется в области мочеточников и задней стенки мочевого пузыря, способствуя развитию воспалительных процессов этой системы (Kołodziej A., et al., 2015). В анамнезе женщин группы сравнения достоверно чаще по сравнению с контрольной группой отмечались оперативные вмешательства на органах малого таза (58,6% против 31,67% $p < 0,05$), что могло повлечь за собой формирование спаечного процесса, препятствующего фертилизации (Muzii L. et al., 2010).

У женщин с 1-2 стадией эндометриоза достоверно чаще по сравнению с контрольной группой встречались маркеры хронического бактериального инфицирования (78,5% против 59,1%, $p < 0,05$) и сочетание бактериального и вирусного инфицирования (42,99% против 22,7%, $p < 0,02$). У женщин группы сравнения чаще по сравнению со здоровыми женщинами выявлялись маркеры острого (64% против 29,55%, $p < 0,05$) и хронического бактериального инфицирования (92% против 59,1%, $p < 0,01$) и их сочетание (64% против 25%, $p < 0,01$), маркеры острой вирусной инфекции (68% против 38,64%, $p < 0,01$) и ее сочетание с бактериальной (60% против 22,7%, $p < 0,01$).

Таким образом, по нашим данным факторами риска, ассоциированными с «малыми» формами эндометриоза, являются воспалительные заболевания органов малого таза (ОР 3,9, ДИ 95% 1,6-9,8); аллергические реакции в анамнезе (ОР 1,195, ДИ 95% 1,011-1,411); наличие маркеров хронической бактериальной инфекции (ОР 1,362, ДИ 95% 1,019-1,819); и сочетание бактериальной и вирусной инфекции (ОР 1,279, ДИ 95% 1,054-1,552). Факторами риска, ассоциированными с развитием распространенных форм эндометриоза и бесплодия, являются заболевания мочевыводящей системы (хронический пиелонефрит) (ОР 1,831, ДИ 95% 1,253-2,677).

Для более полного понимания механизмов, определяющих развитие бесплодия у пациенток с эндометриозом, особый интерес представляет уточнение роли иммунных нарушений в этом процессе. Анализ данных, характеризующих

дифференцировку В-лимфоцитов на системном и локальном уровне, показал, что у всех женщин с эндометриозом вне зависимости от стадии заболевания в периферической крови и в перитонеальной жидкости было повышено количество наивных классических CD19+CD27- лимфоцитов и снижено содержание CD19+CD27+ клеток относительно показателей женщин группы контроля и группы сравнения ($p=0,000$ во всех случаях). Данные изменения были характерны только для пациенток с эндометриозом и бесплодием. Выраженность изменений на системном уровне не зависела от стадии эндометриоза, а в перитонеальной жидкости максимальные изменения содержания наивных В-лимфоцитов и В-клеток памяти отмечались при 3-4 стадии эндометриоза. Исследования многих авторов свидетельствуют о том, что изменения в балансе наивных лимфоцитов и В-клеток памяти сопровождается многие аутоиммунные заболевания, такие как системный склероз, ревматоидный артрит и системная красная волчанка, для которых характерно высокое содержание наивных В-лимфоцитов и сниженный уровень В-клеток памяти (Супоницкая Е.В. и др., 2015; Simon D. et al. 2016; Hu F. et al., 2018).

Для более углубленного анализа характера дифференцировки В-лимфоцитов при эндометриозе мы оценили экспрессию IgD молекул в популяциях CD27- и CD27+ В-клеток. Нами было установлено, что у всех женщин с эндометриозом вне зависимости от стадии заболевания в периферической крови и в перитонеальной жидкости было повышено количество наивных CD19+IgD+CD27- лимфоцитов и снижено содержание CD19+IgD-CD27+ клеток памяти ($p<0,05$ во всех случаях). Для перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом было характерно снижение пула IgD+ В-клеток памяти ($p<0,05$) (Рисунок 1.).

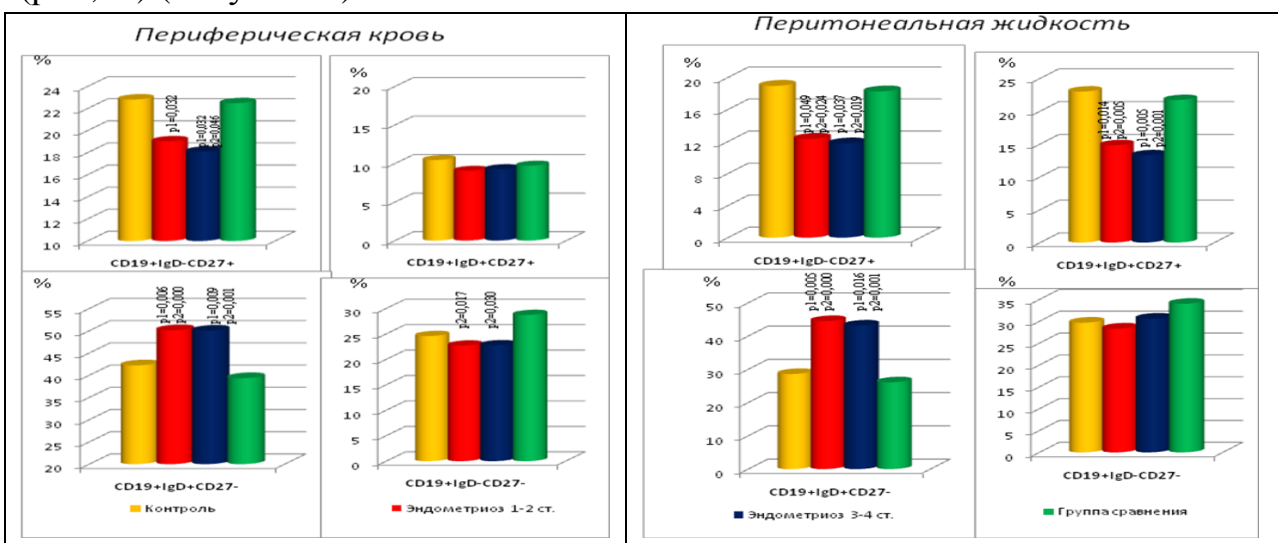


Рис. 1. Характеристика содержания переключенных и непереключенных наивных В-лимфоцитов и В-клеток памяти на системном и локальном уровне у пациенток с эндометриозом различных стадий и бесплодием.

Примечание: p1 – коэффициент достоверности различий с контрольной группой, p2 – коэффициент достоверности различий с группой сравнения.

Установлено, что в популяции классических «непереключенных» наивных В-лимфоцитов с фенотипом IgD+CD27- достаточно часто встречаются аутореактивные В-клетки, несущие В-клеточный рецептор, способный реагировать с антигенами собственного организма (Duty J.A. et al., 2009). Показано, что уровень этих клеток значительно повышен при ревматоидном артрите, и коррелирует с активностью патологического процесса (Duty J.A. et al., 2009). Увеличение в периферической крови пула «непереключенных» наивных В-лимфоцитов было также отмечено у пациентов с венозной тромбоэмболией, характеризующихся персистенцией антифосфолипидных антител, у пациентов с псориазом, а также при хроническом грануломатозе (Mohsenzadegan M. et al., 2014; Niu J. et al., 2015; Simonin L. et al., 2016). «Переключенные» В-клетки памяти обеспечивают быстрый и мощный антителозависимый иммунный ответ, обеспечивая быструю генерацию пула плазматических клеток в ответ на повторное поступление антигена (Phan T.G. et al., 2006.). При аутоиммунных заболеваниях часто отмечают значительное уменьшение количества именно этих высокоактивных В-клеток памяти (Fedele L. et al., 2014). Популяция «непереключенных» IgD+CD27+ клеток памяти, по мнению ряда авторов, формируется из активированных В-лимфоцитов под действием Т-хелперов на начальных этапах ответа на антигенную стимуляцию (Wu Y.C. et al., 2011).

Таким образом, отмеченное нами повышение уровня «непереключенных» наивных В-лимфоцитов, а также значительное падение количества «непереключенных» и «переключенных» В-клеток памяти, в максимальной степени выраженное в перитонеальной полости, подтверждает высказанное выше предположение об активации аутоиммунных реакций при эндометриозе и бесплодии, и о непосредственном вовлечении гиперактивированных В-лимфоцитов в процесс формирования и развития эндометриодных очагов.

В нашем исследовании у всех женщин с бесплодием независимо от его этиологии было выявлено высокое содержание активированных CD86+ В-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой как в периферической крови ($17,47 \pm 1,45$ %, $20,04 \pm 1,87$ %, $21,57 \pm 3,63$ % против $11,96 \pm 1,19$ %, $p < 0,05$ во всех случаях) так и в перитонеальной жидкости ($25,62 \pm 1,89$ %, $26,37 \pm 1,83$ %, $25,44 \pm 2,29$ % против $19,3 \pm 1,85$ %, $p < 0,05$ во всех случаях). У всех женщин с эндометриозом мы отмечали повышение на системном и локальном уровне содержание В1-лимфоцитов ($p < 0,05$ во всех случаях), обладающих потенциальной способностью к продукции аутоантител, и плазматических клеток ($p < 0,05$ во всех случаях), являющихся непосредственными продуцентами антител (Рисунок 2.). Таким образом, при эндометриозе отмечается усиление активации В-лимфоцитов с накоплением пула клеток, способных к продукции аутоантител.

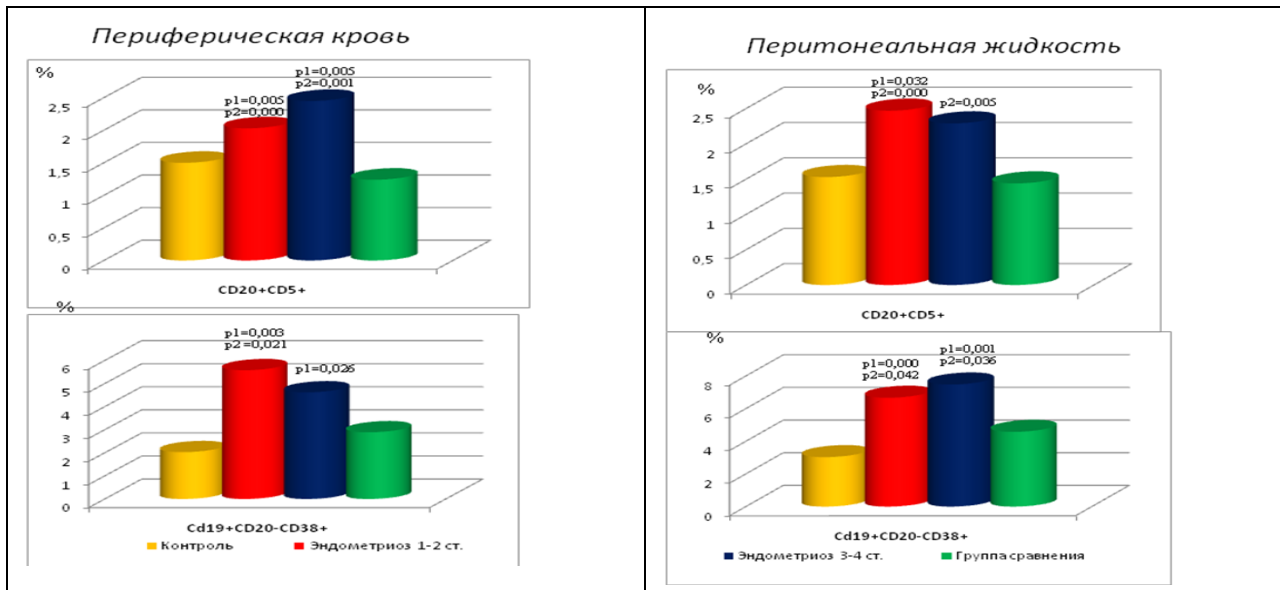


Рис. 2. Характеристика содержания В1-лимфоцитов и плазматических клеток на системном и локальном уровнях у пациенток с эндометриозом различных стадий и бесплодием. Примечание: p1 – коэффициент достоверности различий с контрольной группой, p2 – коэффициент достоверности различий с группой сравнения.

Для уточнения особенностей регуляции гуморальных иммунных реакций при эндометриозе мы оценили системную и локальную концентрацию фактора, APRIL (a proliferation inducing ligand, лиганд, индуцированный пролиферацией), усиливающего пролиферацию В-лимфоцитов. Нами было установлено, что у женщин с 1-2 стадией эндометриоза в крови и перитонеальной жидкости показатель APRIL не отличался от контрольных значений ($p > 0,05$ во всех случаях), а в группах женщин с 3-4 стадией эндометриоза и трубным фактором в перитонеальной жидкости этого фактора было меньше по сравнению с контрольной группой (2,588 (2,154-3,008) нг/мл, 1,468 (1,238-2,686) нг/мл против 4,076 (3,754-5,916) нг/мл, $p < 0,05$ во всех случаях). По-видимому, этот фактор не принимает активного участия в регуляции гуморального ответа при эндометриозе и бесплодии.

В тоже время, отличительной характеристикой пациенток с бесплодием и эндометриозом было низкое содержание регуляторных В-лимфоцитов с фенотипом CD20+IL-10+ как в крови, так и в перитонеальной жидкости (Таблица 1.). Известно, что регуляторные В-лимфоциты, Breg или B10 лимфоциты – это субпопуляция В-лимфоцитов, обладающая супрессивным действием за счет высокого уровня продукции IL-10 и/или TGF β (Mauri C. et al., 2008).

Таблица 1.

Характеристика содержания регуляторных CD20+IL-10+ В-лимфоцитов в периферической крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом и бесплодием

CD20+IL-10+, %	Контрольная группа (n=29)	1 основная группа (эндометриоз 1-2 стадии) (n=25)	2 основная группа (эндометриоз 3-4 стадии) (n=20)	Группа сравнения (трубный фактор) (n=19)
Периферическая кровь	30,59±1,37	14,66±1,00 p1=0,000 p2=0,000	17,14±1,60 p1=0,000 p2=0,000	26,91±1,19 p1=0,049
Перитонеальная жидкость	29,9 (25,9-36,3)	16,35 (13,15-27,25) p1=0,001 p2=0,002	15,4 (11,7-21,4) p1=0,000 p2=0,000	23,5 (21,8-30,8)

Примечание: p1 – коэффициент достоверности различий с контрольной группой, p2 – коэффициент достоверности различий с группой сравнения.

Таким образом, нарушение дифференцировки В-лимфоцитов с усилением их активации при угнетении функции регуляторных В-лимфоцитов может играть важную роль как в механизмах развития эндометриоза, так и связанного с ним бесплодия. Выявленные нами изменения во многом схожи с теми, которые наблюдаются при различных аутоиммунных заболеваниях. Для более четкого понимания значимости аутоиммунных нарушений в патогенезе эндометриоза и связанного с ним бесплодия, мы провели сравнительную оценку системной и локальной продукции аутоантител различной специфичности у здоровых фертильных женщин и у пациенток с бесплодием, обусловленным эндометриозом и трубным фактором.

Мы оценили содержание иммуноглобулинов основных классов IgG, IgA и IgM в крови и перитонеальной жидкости пациенток основных клинических групп наблюдения. Результаты исследования показали, что при эндометриозе вне зависимости от его стадии было повышено сывороточное содержание IgA по сравнению с контрольной группой (3,28±0,19 г/л, 2,95±0,33 г/л против 1,99±0,18 г/л, p<0,05 во всех случаях). Эти данные хорошо согласуются с нашими результатами, свидетельствующими о высоком уровне плазматических клеток, продуцирующих антитела, у пациенток с эндометриозом.

На следующем этапе нашего исследования мы оценили концентрацию ряда органоспецифических и органонеспецифических аутоантител в сыворотке крови и перитонеальной жидкости пациенток основных клинических групп наблюдения.

Мы изучили продукцию анти-овариальных и анти- Zona Pellucida антител, которые связаны с органами репродуктивной системы (Таблица 2.). Было установлено, что у всех женщин с эндометриозом было достоверно повышено сывороточное содержание как анти-ZP, так и анти-овариальных антител. При-

чем в группе женщин с 1-2 стадией эндометриоза эти изменения были выражены в максимальной степени и отмечались как по сравнению с контролем, так и по сравнению с пациентками с 3-4 стадией эндометриоза. Отличительной характеристикой женщин 2-й основной группы явился более высокий, чем у пациенток 1-й основной группы, уровень анти-овариальных антител в перитонеальной жидкости.

Таблица 2.

Особенности содержания органоспецифических (анти-ZP и анти-овариальных) на системном и локальном уровне у пациенток с эндометриозом и бесплодием

Показатель, U/ml	Контрольная группа	1 основная группа (эндометриоз 1-2 стадии)	2 основная группа (эндометриоз 3-4 стадии)	Группа сравнения (трубный фактор)
Периферическая кровь				
анти-ZP-АТ	5,295 (4,378-8,161)	7,627 (4,484-10,21) p1=0,041 p2=0,002	4,7355 (3,54-7,015) p3=0,017	3,897 (2,817-4,879) p1=0,015
анти-овариальные-АТ	3,698 (1,673-4,658)	5,376 (4,668-6,01) p1=0,0000 p2=0,0000	4,554 (3,99-5,815) p1=0,009 p2=0,004 p3=0,033	3,54 (2,678-4,472)
Перитонеальная жидкость				
анти-ZP-АТ	3,11 (2,34-4,25)	3,7 (1,74-4,96)	3,19 (1,62-5,57)	2,39 (1,83-3,32)
анти-овариальные-АТ	1,35 (0,0-3,56)	1,637 (0,76-2,72)	2,66 (1,62-3,44) p3=0,016	2,36 (1,71-2,99)

Примечание: p1 – коэффициент достоверности различий с контрольной группой, p2 – коэффициент достоверности различий с группой сравнения, p3 – коэффициент достоверности различий с группой женщин с эндометриозом 1-2 стадий.

При изучении продукции органоспецифических аутоантител мы оценили системную и локальную продукцию антител к гистонам, к фосфатидилэтаноламину, к фосфатидилхолину и бета-2-гликопротеину I. Выраженные изменения в продукции органоспецифических аутоантител были отмечены нами только для антител к гистонам. У пациенток с эндометриозом вне зависимости от его стадии сывороточное содержание анти-гистоновых антител было достоверно выше, чем у здоровых женщин (21,29 (19,71-25,48) U/m, 18,64 (13,85-27,63) U/ml против 12,85 (7,93-17,83) U/ml, $p < 0,05$ во всех случаях), а в перитонеальной жидкости концентрация этих антител была значительно повышена при 1-2 стадии эндометриоза по сравнению с контролем (25,43 (19,96-26,76) U/ml против 17,45 (12,61-19,79) U/ml, $p = 0,020$).

Таким образом, полученные нами данные позволяют говорить об усилении продукции органоспецифических и неспецифических АТ при эндометриозе.

зе на системном и локальном уровне. Однако, практически все изученные АТ, кроме анти-гистоновых АТ, у пациенток с эндометриозом не достигали того диагностически значимого уровня, которые характерны для пациентов с истинными аутоиммунными заболеваниями. По-видимому, данную ситуацию следует рассматривать не как проявления аутоиммунных нарушений, а как усиленную аутореактивность. Известно, что состояние аутореактивности, сопровождающееся выработкой различных антител против антигенов собственного организма, отмечается при многих воспалительных патологиях и при опухолевых заболеваниях (Bartier В.Ф. 2010). Доказано, что в этих случаях основная роль аутоантител заключается в активации клеток фагоцитарного ряда и поддержании хронического воспалительного процесса. Поскольку воспаление, особенно локальное, является основным патофизиологическим механизмом развития эндометриоза, то усиленную продукцию аутоантител можно рассматривать как один из факторов активации фагоцитов и развития эндометриоидных гетеротопий.

Данные корреляционного анализа подтверждают значимость нарушений реакций В-клеточного звена для эндометриоза. В группах здоровых женщин и с трубным фактором бесплодия корреляционные связи выявлялись в большом количестве и были преимущественно сильными. Снижение количества и силы корреляционных связей у пациенток 1 и 2 основных клинических групп позволяет говорить о нарушении процесса дифференцировки В-лимфоцитов и его регуляции при эндометриозе и связанном с ним бесплодии.

Для разработки иммунологических критериев дифференциальной диагностики бесплодия, обусловленного эндометриозом и трубным фактором, был проведен ROC-анализ, который показал, что диагностировать эндометриоз при бесплодии неясной этиологии можно по сывороточному содержанию CD20+IL-10+ с точностью 82,8%, по показателю CD19+CD27+ - с точностью 74,4%, по количеству CD20+CD5+ - 76,1%, по концентрации антиовариальных антител – с точностью 77,3%, по APRIL – 84,3%. Наиболее высокую точность мы получили при анализе показателя CD19+IgD+ В-клеток периферической крови, что позволило нам разработать новый метод диагностики эндометриоза у женщин с бесплодием неясной этиологии, на который получен патент на изобретение «Способ диагностики эндометриоза у женщин с бесплодием» № 2657802 от 15.06.2018.

Нами также была выявлена взаимосвязь между параметрами дифференцировки В-лимфоцитов и продукцией аутоантител с особенностями течения бесплодия у пациенток с эндометриозом. Анализ иммунологических данных в зависимости от длительности бесплодия показал, что наиболее выраженные изменения отмечались у женщин 1-й основной группы. У этих пациенток с

увеличением длительности бесплодия от 1-2 лет до 5 лет в крови прогрессивно повышалось содержание В-лимфоцитов (как CD19+, $p=0,043$, так и CD20+, $p=0,050$), и снижалось количество плазматических клеток ($p=0,020$), а в перитонеальной жидкости – падал уровень регуляторных В-лимфоцитов ($p=0,022$) и CD19+IgD+CD27+ клеток памяти ($p=0,008$). То есть, максимально выраженные нарушения со стороны В-лимфоцитов отмечались на начальных этапах развития бесплодия, а с увеличением продолжительности бесплодия активность клеток с потенциальной аутоиммунной активностью снижалась. Можно предположить, что развитие бесплодия у пациенток с 1-2 стадией эндометриоза определяется изначально высокой гиперпродукцией аутоантител, негативно влияющих на репродуктивные процессы.

Анализ данных у пациенток с первичным и вторичным бесплодием показал, что у женщин с 1-2 стадией эндометриоза при первичном бесплодии отмечалось максимально высокое содержание наивных В-лимфоцитов ($p=0,027$) и низкое - CD20+CD86+ лимфоцитов ($p=0,017$). При 3-4 стадии эндометриоза количество активированных В-клеток было максимальным при первичном бесплодии, что отличало эту подгруппу от здоровых женщин ($p=0,000$) и от пациенток со вторичным бесплодием ($p=0,038$). Полученные результаты позволяют предположить, что развитие первичного и вторичного бесплодия при эндометриозе 1-2 и 3-4 стадии ассоциировано с различными механизмами. Складывается впечатление, что первичное бесплодие при эндометриозе 1-2 стадии в большей мере связано с изначально имевшимися у женщины аутоиммунными нарушениями, тогда как у женщин с эндометриозом 3-4 стадии высокие показатели активированных клеток свидетельствуют в пользу активного воспалительного процесса, скорее всего связанного с обширным поражением брюшины инфильтрирующими эндометриоидными очагами. Вторичное бесплодие у женщин с «малыми» формами эндометриоза также, по-видимому, обусловлено воспалительными реакциями. Возможно, перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза у женщин 1 основной группы стали причиной иммунологических изменений воспалительного характера, повлекших за собой развитие бесплодия. Нужно отметить факт, что у женщин с распространенным эндометриозом вторичное бесплодие встречалось значительно реже первичного, и, по-видимому, возникло в результате длительного асептического воспаления, повлекшего за собой иммунологические нарушения, препятствующие реализации репродуктивной функции.

Суммируя все полученные данные, мы предполагаем, что следующая цепь событий определяет развитие эндометриоза и бесплодия при нем. Изменение локального гомеостаза, обусловленное массивным поступлением эндометриальных клеток в перитонеальную полость и снижением активности регу-

ляторных В-лимфоцитов, может являться триггерным фактором, вызывающим усиленную аутореактивность и несбалансированную активацию В-лимфоцитов за счет нарушения дифференцировки В-лимфоцитов и обуславливающим повышенную выработку аутоантител различной специфичности, которые, с одной стороны, участвуют в усилении локальных воспалительных реакций, способствующих развитию эндометриозных очагов, а с другой стороны - оказывают повреждающее действие на органы репродуктивной системы, определяя снижение фертильности у пациенток с эндометриозом.

Показатели дифференцировки и активации В-лимфоцитов можно использовать в качестве диагностических критериев эндометриоза у женщин с бесплодием.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска, способствующими развитию «малых» форм эндометриоза и бесплодия, являются воспалительные заболевания органов малого таза (ОР 3,9 ДИ 95% 1,6-9,8); аллергические реакции в анамнезе (ОР 1,195, ДИ 1,011-1,411); маркеры хронической бактериальной инфекции (ОР 1,362 1,019-1,819); и сочетание бактериальной и вирусной инфекции (ОР 1,279 ДИ 95% 1,054-1,552). Факторами риска, ассоциированными с развитием распространенных форм эндометриоза и бесплодия, являются заболевания мочевыводящей системы (хронический пиелонефрит) (ОР 1,831 ДИ 1,253-2,677).
2. У пациенток с эндометриозом и бесплодием вне зависимости от стадии патологического процесса на системном и локальном уровне снижено относительное содержание В-клеток памяти за счет переключенных CD19+IgD-CD27+ клеток и повышено количество наивных непереключенных CD19+IgD+CD27- В-лимфоцитов, В1-клеток и плазматических клеток по сравнению с контрольной группой и группой пациенток с трубным фактором бесплодия, также увеличено содержание CD86+ лимфоцитов относительно показателей здоровых женщин. В перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом снижено количество CD19+IgD+CD27+ В-клеток памяти. На локальном уровне изменения содержания клеток памяти и наивных В-лимфоцитов более выражены при эндометриозе 3-4 стадии по сравнению с эндометриозом 1-2 стадии.
3. При эндометриозе и бесплодии нарушена регуляция активности В-лимфоцитов за счет снижения относительного содержания CD20+IL-10+ В-клеток в периферической крови и перитонеальной жидкости вне зависимости от стадии заболевания. Уровень фактора APRIL, усиливающего пролиферацию В-лимфоцитов, в сыворотке крови у пациенток с эндометриозом и бесплодием не отличается от показателей контрольной группы и группы срав-

нения, а в перитонеальной жидкости – повышен при эндометриозе 1-2 стадий по сравнению с пациентками с трубным фактором бесплодия и снижен при 3-4 стадиях эндометриоза по сравнению с контрольной группой.

4. У всех пациенток с эндометриозом повышена сывороточная концентрация IgA, анти-овариальных и анти-гистоновых антител по сравнению с показателями контрольной группы, и снижено содержание IgA в перитонеальной жидкости относительно показателей пациенток с трубным фактором бесплодия. У женщин с «малыми» формами эндометриоза отмечается максимальное сывороточное содержание анти-овариальных, анти-ZP-антител и повышенная концентрация анти-гистоновых антител в перитонеальной жидкости по сравнению с показателями контрольной группы. При распространенных формах эндометриоза уровень анти-овариальных антител в перитонеальной жидкости превышает таковой у пациенток с «малыми» формами эндометриоза.
5. Показатели активации и дифференцировки В-лимфоцитов связаны с особенностями течения бесплодия при эндометриозе. С увеличением длительности бесплодия от 1-2 лет до 5 лет и более при эндометриозе 1-2 стадии в крови прогрессивно повышается содержание CD19+ и CD20+ лимфоцитов и снижается количество плазматических клеток, а в перитонеальной жидкости – падает уровень регуляторных В-лимфоцитов и CD19+IgD+CD27+ клеток памяти. При первичном бесплодии у женщин «малыми» формами эндометриоза в крови и перитонеальной жидкости отмечается более низкое, чем при вторичном бесплодии содержание активированных В-лимфоцитов, В-клеток памяти при повышенном количестве в перитонеальной жидкости наивных В-лимфоцитов и уровня анти-ZP антител; у женщин с распространенными формами эндометриоза, не имевших беременности в анамнезе, повышено количество периферических CD20+CD86+, CD19+IgD+CD27+ В-лимфоцитов и перитонеальных CD20+CD86+, CD19+IgD-CD27+ клеток при сниженном содержании перитонеальных CD19+IgD+CD27+ В-лимфоцитов по сравнению с женщинами со вторичным бесплодием.
6. В группах здоровых женщин и женщин с трубным фактором бесплодия выявляется максимальное количество сильных корреляционных связей между показателями, характеризующими дифференцировку, активацию В-лимфоцитов и продукцию Ig и аутоантител. У пациенток с эндометриозом различных стадий количество и сила корреляционных взаимосвязей между показателями, характеризующими В-лимфоциты, значительно снижены по сравнению с контрольной группой и группой с трубным фактором бесплодия.

7. Высокие значения показателя CD19+IgD+ В-лимфоцитов в периферической крови (более 51,6%) позволяют диагностировать эндометриоз у женщин с бесплодием с точностью – 87,2%, чувствительностью – 92,6%, специфичностью – 80,0%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании женщин с бесплодием необходимо учитывать следующие факторы риска эндометриоза 1-2 стадии: воспалительные заболевания малого таза, аллергические реакции в анамнезе, маркеры хронической бактериальной инфекции и сочетание маркеров бактериальной и вирусной инфекции, и факторы риска эндометриоза 3-4 стадии: заболевания мочеполовой системы (хронический пиелонефрит).
2. Пациенткам с бесплодием перед проведением этапа хирургического лечения рекомендуется определять относительное содержание CD19+IgD+ В-лимфоцитов, при значении этого показателя более 51,6% с точностью 87,2% можно предположить диагноз генитального эндометриоза и сразу выполнить женщине лечебно-диагностическую лапароскопию.
3. В качестве дополнительных критериев диагностики эндометриоза при бесплодии могут быть использованы значения CD20+IL10+ ($\leq 18,7\%$, точность 82,8%), CD19+CD27+ ($\leq 28,3\%$, точность 74,4%), CD20+CD5+ ($> 1,3\%$, точность 76,1%), APRIL ($\geq 0,964$ нг/мл, точность 84,3%), анти-овариальных АТ ($> 4,583$ МЕ/мл, точность 77,3%) в периферической крови.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. Особенности дифференцировки В-лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе / Л.Х. Абдуллаева, Ю.С. Анциферова, А.И. Малышкина, А.К. Красильникова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 2(1). – С. 366-368.
2. Особенности регуляции иммунного ответа на системном и локальном уровне при эндометриозе / А.К. Красильникова, Л.Х. Абдуллаева, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова // Таврический медико-биологический вестник. - 2017. - Т. 20, № 2. - С. 58-62.
3. Способ диагностики эндометриоза при бесплодии у женщин с бесплодием / Малышкина А.И., Анциферова Ю.С., Красильникова А.К., Абдуллаева Л.Х. // Пат. 2657802 Российская Федерация, МПК G01 N33/50. заявитель и патентообладатель ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2017130673; заявл. 29.08.17; опубл. 15.06.18, Бюл. № 17.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов

1. Особенности продукции аутоантител на системном и локальном уровнях при эндометриозе / **Л.Х. Абдуллаева**, А.И. Малышкина, Ю.С. Анциферова, А.К. Красильникова // IX Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы / под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. - М., 2015. – С. 14-16.
2. Особенности фенотипа В-лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе / **Л.Х. Абдуллаева**, Ю.С. Анциферова, А.И. Малышкина, А.К. Красильникова // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. - Спец. выпуск.- С. 172.
3. Значение аутоантител в нарушении фертильности у женщин с эндометриозом / **Л.Х. Абдуллаева**, Ю.С. Анциферова, А.И. Малышкина, А.К. Красильникова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2015. - № 2. – С. 153.
4. Дифференцировка В-лимфоцитов и продукция аутоантител при эндометриозе / **Л.Х. Абдуллаева**, Ю.С. Анциферова, А.И. Малышкина, А.К. Красильникова // Медицинская иммунология. - 2017. - Т. 19. - Спец. выпуск. - С. 175-176.
5. Роль аутоантител различной специфичности в развитии эндометриоза и связанного с ним бесплодия / **Л.Х. Абдуллаева**, Ю.С. Анциферова, А.И. Малышкина, А.К. Красильникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. LXVI. - Спец. выпуск. – С. 14-15.
6. **Абдуллаева, Л.Х.** Роль аутоантител в нарушении фертильности у женщин с эндометриозом / **Л.Х. Абдуллаева** // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. А.И. Стрельникова [и др.]. – Иваново: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, 2015. - С. 129.
7. Характеристика различных популяций В-лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом / **Л.Х. Абдуллаева**, А.И. Малышкина, Ю.С. Анциферова, А.К. Красильникова // Мать и дитя: материалы VIII регионального научного форума. – Сочи, 2015. – С. 76-77.
8. Взаимосвязь системной и локальной продукции аутоантител с параметрами активации В-лимфоцитов у пациенток с эндометриозом различной степени тяжести / **Л.Х. Абдуллаева**, А.И. Малышкина, Ю.С. Анциферова, А.К. Красильникова // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – Приложение 3. - С. 4.
9. **Абдуллаева, Л.Х.** Особенности дифференцировки В-лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе / **Л.Х. Абдуллаева**, Ю.С. Анциферова, А.И. Малышкина // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы III Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. А.И. Стрельникова [и др.]. – Иваново: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, 2017. - С. 187-188.
10. **Абдуллаева Л.Х.** Взаимосвязь показателей, характеризующих активацию В-лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости, с длительностью бесплодия у пациенток с эндометриозом различных / **Л.Х. Абдуллаева** // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. А.И. Стрельникова [и др.]. – Иваново: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, 2018. – С. 191-192.
11. Малышкина, Д.А. Клиническая характеристика женщин с бесплодием, обусловленным эндометриозом и трубно-перитонеальным фактором / Д.А. Малышкина, **Л.Х. Абдуллаева** // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. А.И. Стрельникова [и др.]. – Иваново: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, 2018. – С. 156-157.

12. Характеристика инфекционного статуса женщин с бесплодием различного генеза / **Л.Х. Абдуллаева** [и др.] // XII Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы / под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. - М., 2018. – С. 528-529.
13. Особенности регуляции активности В-лимфоцитов при бесплодии, обусловленном эндометриозом / **Л.Х. Абдуллаева**, А.И. Малышкина, Ю.С. Анциферова, А.К. Красильникова // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXXI Международного конгресса с курсом эндоскопии / под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. - М., 2018. – С. 36-37.
14. Antsiferova, Yu.S. The role of autoimmune disorders in endometriosis-associated infertility development / Yu.S. Antsiferova, **L.H. Abdullaeva**, A.I. Malyshkina // 15th International Symposium for Immunology of Reproduction «50 Years International Coordination Committee» for Immunology of Reproduction. – Varna, 2018. - P. 37. I S31.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Анти-ZP-АТ – анти-Zona Pellucida антитела

АТ – антитела

ДИ – доверительный интервал

ИФА – иммуноферментный анализ

мАТ – моноклональные антитела

ОР – относительный риск

УЗИ – ультразвуковое исследование

APRIL – a proliferation inducing ligand, лиганд, индуцированный пролиферацией

Vreg – В-лимфоцит регуляторный

CD – кластер дифференцировки

IL – интерлейкин

Ig – иммуноглобулин

TNF α – tumor necrosis factor, фактор некроза опухолей α