

Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева, Я.Н. Шойхет

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Барнаул

# Распространенность воспалительных процессов гениталий у женщин 2-го поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия

*В статье представлены результаты комплексного клинического обследования 112 женщин фертильного возраста, являющихся потомками во втором поколении лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия с экспозиционной дозой свыше 25 сЗв. Проведен анализ частоты встречаемости и факторов, обуславливающих хронические воспалительные заболевания органов малого таза в исследуемых группах. Осуществлена оценка состояния иммунной системы путем изучения субпопуляционной структуры иммунокомпетентных клеток периферической крови, содержания основных провоспалительных цитокинов у обследованных женщин. Показана высокая частота развития воспалительных процессов органов малого таза у женщин 2-го поколения потомков, связанная с нарушениями в сложной цепи иммунокомпетентной системы.*

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, система иммунитета, воспаление.

4

## Введение

В структуре гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста значительное место занимают хронические воспалительные процессы гениталий. Хроническому течению воспалительного процесса, кроме патогенных микроорганизмов, также способствует дисфункция иммунной системы [1, 2].

Известно, что среди больных с неспецифическими воспалительными гинекологическими заболеваниями в сочетании с иммунодефицитным состоянием повышена распространенность специфичностей HLA-A2, -A9, -B14, -B27 в различных сочетаниях с -DR1, -DR3, -DR7 [1]. Ранее проведенные исследования на территории, находящейся на следе ядерного взрыва Семипалатинского полигона, показали высокую частоту встречаемости этих аллелей у второго поколения потомков. Они показывают генетическую предрасположенность к развитию

различных заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитным состоянием в сочетании с аутоиммунными процессами [3–5]. В связи с этим представляет интерес изучение частоты хронических воспалительных процессов гениталий у вступивших в настоящее время в фертильный возраст 2-го поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия.

**Целью** исследования явилось изучение частоты и факторов, обуславливающих хронические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин репродуктивного возраста 2-го поколения потомков, находившихся в зоне радиационного воздействия.

## Материалы и методы

В основу работы положены данные о 165 жителях Алтайского края. Женщины рандомизированы по возрасту,

J.A. Dudareva, Ya.N. Shoikhet, V.A. Gurjeva

Altai State Medical University, Russia

## The investigation of prevalence of genital inflammation in women of second generation of descendants whose ancestors were in the area of radiation exposure

*There are the results of a comprehensive clinical examination of 112 women of childbearing age who are second generation descendants of those who were in the area of radiation exposure over 25 ED cSv. Incidence and factors leading to chronic inflammation of pelvic organs were studied. Immune status was evaluated by studying of subpopulation of immune cells in peripheral blood and levels of basic inflammatory cytokines. High incidence of the pelvic organs inflammatory diseases in women second-generation offspring due to disturbances in the complex chain of immunocompetent system was defined.*

**Key words:** ionizing radiation, immune system, inflammation.

социальному статусу, паритету, эколого-гигиеническим характеристикам места проживания. Вследствие установленного факта наличия или отсутствия воздействия на прародителей обследуемых радиационного воздействия Семипалатинского полигона женщины были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 112 женщин, являющихся вторым поколением потомков лиц, проживающих в населенных пунктах Алтайского края, находившихся на следе ядерного взрыва 29 августа 1949 г. на Семипалатинском полигоне, в которых экспозиционная доза (ЭД) превышала 25 сЗв. К контрольной группе были отнесены 53 женщины, которые так же, как и их родители и прародители, не подвергались воздействию ионизирующего излучения, но проживали на территории со сходными эколого-гигиеническими характеристиками.

Проведено общее обследование, включающее исследование гинекологического статуса, анализ заболеваемости гинекологическими заболеваниями. Изучалась субпопуляционная структура иммунокомпетентных клеток периферической крови методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител. Определяли число Т-лимфоцитов (CD3+) и их иммунорегуляторных субпопуляций — Т-хелперов (CD4+) и Т-киллеров-супрессоров (CD8+), иммунорегуляторный индекс (ИРИ — соотношение CD4+/CD8+), фагоцитарный индекс. Проводили количественную оценку содержания основных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1), интерлейкина 6 (ИЛ-6) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Procon (ООО «Протеиновый Контур», Санкт-Петербург).

Статистическую значимость результатов исследования оценивали различными методами с учетом характера признака и типа распределения. Параметры распределения анализируемых признаков при нормальном распределении случайной величины указывали в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение ( $X \pm \sigma$ ). При распределении, отклоняемом от нормального, признак описывался с помощью медианы, процентилей, минимума и максимума. Значения долевых показателей (число больных на 100 обследованных) представлены в виде  $P \pm S_{Pr}$ , где  $P$  — оценка доли;  $S_{Pr}$  — 95% предельная стандартная ошибка доли с введением поправки Йетса для бинарного распределения. При нормальном распределении статистическую значимость между показателями проверяли с применением двухвыборочного t-теста, после проведения теста на равенство дисперсии. При сравнении средних величин, не поддающихся нормальному распределению в двух группах, применяли непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Проводили расчет отношения шансов (ОШ). Определение статистической значимости между сравниваемыми группами по частотам выполняли посредством критерия Фишера (при наличии ожидаемых частот менее 5),  $\chi^2$  с поправкой Йетса (при наличии ожидаемых частот от 5 до 20). Обработку результатов исследований производили при помощи пакета прикладных программ Statistica 8.0, Excel 2007.

### Результаты исследований

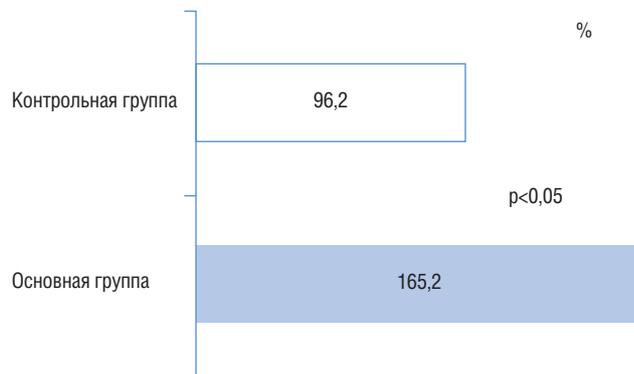
Частота гинекологической заболеваемости у 2-го поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия, на 41,8% превышала таковую в контрольной группе ( $p < 0,05$ ; рис. 1).

В структуре гинекологической заболеваемости в основной группе наибольший удельный вес составили воспалительные заболевания половых органов, частота их развития была на 16,7% выше по сравнению с контрольной группой ( $37,5 \pm 9,0$  vs  $20,8 \pm 1,5\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Одним из факторов, предрасполагающим к хроническим воспалительным процессам женских тазовых органов, особенно в репродуктивном возрасте, является ранний дебют половой жизни. Начало половой жизни женщин сравниваемых групп значимо не отличалось, и составило в основной группе  $17,5 \pm 1,9$  лет, в контрольной группе —  $17,8 \pm 1,8$  лет ( $p > 0,05$ ). С помощью бинарной логистической регрессии установлено, что у 2-го поколения потомков раннее начало половой жизни не влияет на частоту воспалительных процессов гениталий ( $\chi^2 = 0,003$  при уровне значимости  $p = 0,959$ ). Общеизвестно, что на частоту воспалительных заболеваний женских половых органов оказывают влияние медицинские аборты. Проведенный анализ частоты выполнения медицинских абортов у женщин во 2-м поколении потомков, среди которых значимо чаще встречаются неспецифические воспалительные заболевания гениталий, установил при этом чуть меньшее количество абортов, чем в контрольной группе, хотя без значимых различий. Частота медицинских абортов в основной группе составила  $43,3 \pm 9,5\%$ , в контрольной группе —  $48,0 \pm 13,9\%$  ( $p > 0,05$ ).

Отсутствие взаимосвязи между неспецифическими воспалительными заболеваниями и медицинскими абортми в основной группе подтверждают данные бинарной логистической регрессии ( $\chi^2 = 0,535$ ;  $p = 0,465$ ) в отличие от показателей контрольной группы, где продемонстрирована значимая взаимосвязь между частотой хронических воспалительных процессов гениталий и медицинскими абортми ( $\chi^2 = 6,79$ ;  $p = 0,009$ ). Таким образом, у женщин контрольной группы проведение медицинских абортов повышает риск хронических воспалительных процессов в 6,7 раз (ОШ 6,7). Другим значимым фактором, обуславливающим частоту воспалительных заболеваний, является частая смена половых партнеров. Причем число женщин, не состоящих в браке, в основной и контрольной группе значимо не отличалось и составило, соответственно,  $39,3 \pm 9,0$  и  $28,3 \pm 1,7\%$  ( $p = 0,230$ ).

Учитывая отсутствие связи с возрастом начала половой жизни проведением искусственных абортов, частой сменой половых партнеров, можно предположить, что воспалительные процессы гениталий у женщин



**Рис. 1.** Частота гинекологической заболеваемости у 2-го поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия (%).

*Примечание.*  $p$  — статистическая значимость различия показателей между основной и контрольной группами.

**Таблица 1.** Показатели иммунограммы у 2-го поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия

Показатели	Группы обследованных женщин				p
	основная (n = 67)		контрольная (n=30)		
	X	±σ	X	±σ	
T- хелперы общ.(%) CD 3+	67,1	5,1	66,9	5,4	>0,05
T- хелперы (%) CD 4+	40,8	4,5	39,4	5,3	>0,05
T-киллеры/супрессоры (%) CD 8+	22,4	4,3	25,5	3,8	<0,05
ИРИ (соотношение CD 4+/ CD 8+)	1,9	0,4	1,6	0,3	<0,05
Фагоцитарный индекс	52,2	7,5	56,5	6,1	<0,05

*Примечание.* p – статистическая значимость различия показателей между основной и контрольной группами; ИРИ – иммунорегуляторный индекс.

2-го поколения обусловлены иммунодефицитным состоянием в сочетании с аутоиммунными процессами.

Анализ субпопуляционной структуры иммунокомпетентных клеток у женщин основной группы показал снижение процентного содержания супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-клеток до  $22,4 \pm 4,3\%$  по сравнению с контрольной группой ( $25,5 \pm 3,8\%$ ;  $p < 0,05$ ). За счет этого у пациенток основной группы имело место значимое повышение иммунорегуляторного индекса – соответственно,  $1,9 \pm 0,4$  и  $1,6 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ; табл. 1). У женщин 2-го поколения потомков отмечается значимое снижение фагоцитарного индекса до  $52,2 \pm 7,5$  при сопоставлении с контрольной группой, где его величина составила  $56,5 \pm 6,1$  ( $p < 0,05$ ; см. табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ показал сильную обратную связь между снижением процентного содержания Т-киллеров/супрессоров и повышением иммунорегуляторного индекса в основной группе ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,001$ , в контрольной группе  $r = -0,61$ ;  $p < 0,01$ ). Установлены значимые различия коэффициента корреляции, показывающего взаимосвязь между числом Т-киллеров/супрессоров и повышением иммунорегуляторного индекса в основной и контрольной группах ( $p < 0,05$ ; рис. 2).

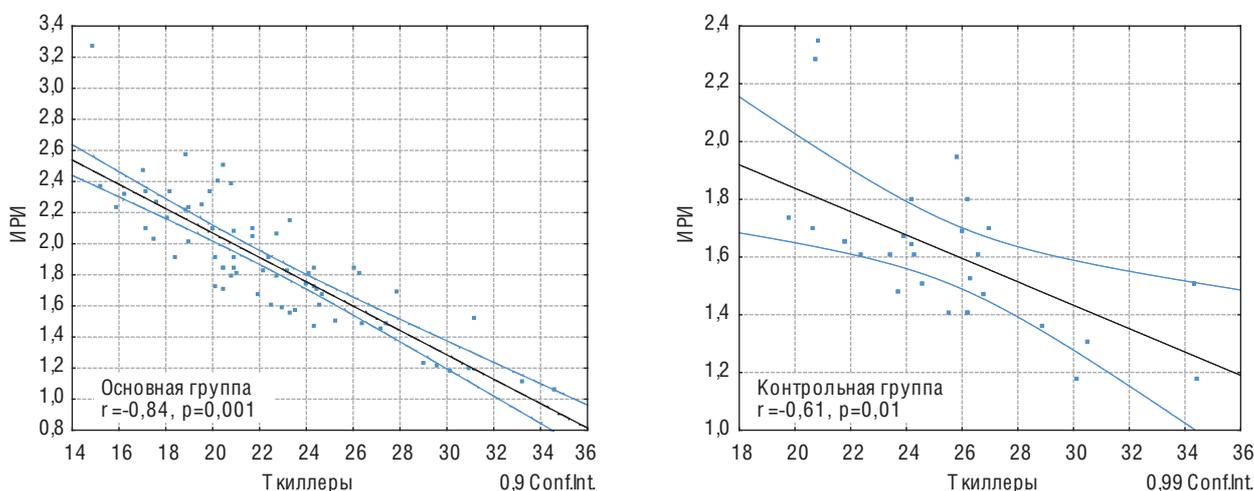
Изменения иммунограммы свидетельствуют о нарушении функциональной активности клеточного звена иммунитета и угнетении противовирусной активности организма. Снижение числа фагоцитирующих клеток

способствует развитию вторичных вялотекущих бактериальных инфекций и является одним из лабораторных подтверждений иммунодефицитного состояния у женщин основной группы.

Проанализированы количественные показатели продукции основных провоспалительных цитокинов у потомков лиц, подвергшихся воздействию радиационных факторов, и обнаружены следующие особенности. Установлено значимое увеличение одного из ведущих провоспалительных цитокинов, ФНО-α в сыворотке крови у потомков 2-го поколения лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия, как проявление системной воспалительной реакции. Медиана ФНО-α в основной группе составила 37,6 пкг/мл, в контрольной группе – 15,9 пкг/мл ( $U = 531,5$ ;  $p = 0,0007$ ; рис. 3).

У женщин основной группы установлена значимая корреляционная связь между повышением содержания ФНО-α и снижением числа Т-киллеров/супрессоров ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,012$ ). Ослабление Т-супрессорного звена, обусловленное, вероятнее всего, генетическим дефектом Т-супрессоров, способствует развитию аутоиммунных реакций, выраженность которых определяет ФНО-α, что объясняет различные патогенетические механизмы воспалительных процессов гениталий в сопоставляемых группах.

Проводилось изучение количественного содержания ИЛ-1β в сыворотке крови у 2-го поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия. Установлено превышение референсных значений ИЛ-1β



**Рис. 2.** Диаграмма рассеяния, показывающая взаимосвязь Т-киллеров/супрессоров и повышение иммунорегуляторного индекса.

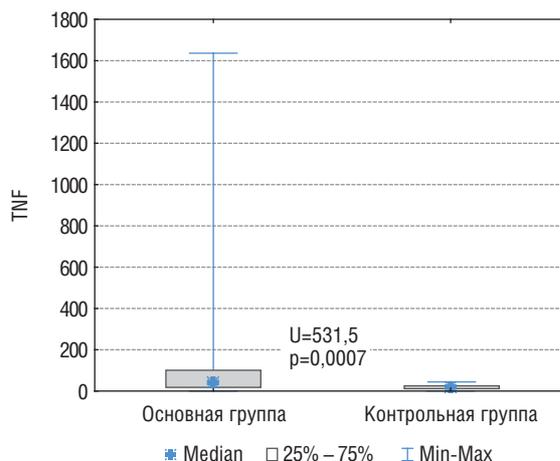
*Примечание.* p – статистическая значимость различия показателей между основной и контрольной группами.

у  $19,4 \pm 1,2\%$  женщин основной группы, в контрольной группе отклонений не обнаружено, различие в  $19,4\%$  статистически значимо ( $p = 0,008$ ).

Выявлены отклонения от нормальных показателей содержания ИЛ-6 в основной группе у 14 человек ( $20,9 \pm 1,2\%$ ), в контрольной группе — у 1 пациентки ( $3,3 \pm 1,2\%$ ;  $p = 0,033$ ).

Отклонение от нормальных концентраций одновременно 2–3 синергично действующих цитокинов отмечено в основной группе у  $17,9 \pm 1,1\%$  женщин, в контрольной группе таких комбинаций зафиксировано не было, имелись только отклонения в концентрации одного из цитокинов ( $p = 0,016$ ). Определение в крови высоких уровней провоспалительных цитокинов свидетельствовало о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой сети, что наблюдалось нами у женщин основной группы с длительно текущими воспалительными заболеваниями гениталий.

Таким образом, наибольший удельный вес в структуре гинекологической заболеваемости у женщин 2-го поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия, занимают хронические воспалительные заболевания органов малого таза. Высокая частота встречаемости воспалительных процессов обусловлена не общепринятыми тенденциями в популяции (ранним половым дебютом, частой сменой половых партнеров, числом аборт в анамнезе), а установленными нарушениями в сложной цепи иммунокомпетентной системы.



**Рис. 3.** Количественное содержание TNF- $\alpha$  (пкг/мл) в сыворотке крови у 2-го поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия.

*Примечание.*  $p$  — статистическая значимость различия показателей между основной и контрольной группами.

В связи с этим у женщин 2-го поколения потомков можно предположить генетическую предрасположенность к развитию различных заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитным состоянием в сочетании с аутоиммунными процессами.

#### REFERENCES

1. Dergacheva T.I., Korotqova I.Iu., Konenqo V.I. Spetsifichnosti genov HLA i odnositel'noe soderzhanie T-cletoq CD4+, CD8+ v perifericheskoi' grovi bol'ny'kh s nespetsificheskimi vospalitel'ny'mi gineqologicheskimi zabolevaniiami. *Ross. vestn. aqushera-gineqologa*. 2010; 4: 6–12.
2. Maqarov O.V., Aleshqin V.A., Savchenqo T.N. Infektcii v aqusherstve i gineqologii. *M.: Medpress. inform*. 2007. 464.
3. Shoikhet Ia.N., Kozlov V.A., Konenqov V.I. i dr. Immunnaia sistema naseleniia, podvergshegosia radiatsionnomu vozdeistviuu na slede iadernogo vzry'va. *Barnaul: Az. Buqa*. 2002. 248.
4. Kozlov V.A., Senniqov S.V., Gus'qova L.V. i dr. E'qspressiia genov tcitoqinov osnovny'kh mediatorov immunnnoi' i qrovetvornoi' sistemy' v mononuclearakh u litc, podvergshixsia radiatsionnomu vozdeistviuu. *Vestn. nauchn. progr. «Semipalatinskii' poligon — Altai'»*. 1995; 2: 58–64.
5. Kozlov V.A., Konenqov V.I., Shirinsqii' V.S. i dr. Ocenqa radiatsionnogo vozdeistviia na sostoianie immunnnoi' sistemy' zhitelei' Altai'sqogo qraia. *Vestn. nauchn. progr. «Semipalatinskii' poligon — Altai'»*. 1994; 3: 63–75.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Дударева Юлия Алексеевна**, врач акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития

**Адрес:** 656060, Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1

**Тел.:** (3852) 68-92-22

**E-mail:** julia.dudareva@mail.ru

**Шойхет Яков Наумович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития

**Адрес:** 656045, Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 75

**Тел.:** (3852) 68-50-23

**Гурьева Валентина Андреевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития

**Адрес:** 656060, Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1

**Тел.:** (3852) 68-96-22