

Иммунологические параллели при сочетанных гиперпластических процессах гениталий у женщин инфицированных внутриклеточными патогенами

А. А. Лукач³, В. И. Коновалов¹, Н. М. Герасимова², Ю. А. Соколова³, Д. В. Полянин³

¹ ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Россоцздрава;

² Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии; ³ МУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург

Immunological parallels in women with hiperplastic diseases of uterus and infected by intracells pathogenes

A. A. Lukach, V. I. Konovalov, N. M. Gerasimova, J. A. Sokolova, D. V. Polyanin

Резюме

Цель работы: определение иммунологических особенностей у женщин при сочетании гиперпластических процессах эндометрия с миомой матки и/или эндометриозом инфицированных внутриклеточными патогенами.

Объектом исследования послужили 444 женщины с гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки или эндометриозом. При обследовании в стационаре нами было проанализированы результаты двух периодов. Первый период — с 2000 по 2002 гг., второй — с 2003 по 2008 гг. Контрольную группу составили 20 пациенток без выделения инфекционных агентов и клинически доказанной гинекологической патологии с сохраненной менструальной и репродуктивной функцией.

Иммунологический статус изучен нами у 302 больных. Спонтанная и стимулированная продукция IL-2, IL-4, TNF- α , INF- γ Т-лимфоцитами была изучена у 43 больных.

Доказана высокая степень инфицирования женщин с гиперпластическими процессами Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum и Mycoplasma hominis. На основании соотношения CD3+/IFN γ + к CD3+/IL-4+ выявлено, что у больных гиперпластическими процессами гениталий отмечается поляризация иммунного ответа в сторону Т-лимфоцитов хелперов за счет снижения клеточного иммунитета. Функциональная недостаточность CD3+ лимфоцитов отмечена в большей степени у пациенток со сниженным Т-клеточным звеном иммунитета.

Ключевые слова: миома, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, инфекция, иммунитет

Resume

Our aim – to define immunological peculiarities in women with hyperplastic processes of endometrium combined with uterine myoma or endometriosis and infected by intracells pathogenes.

The object of examination was 444 women with hyperplastic processes of endometrium combined with uterine myoma or endometriosis. In our clinic we have analyzed the results of two periods. The first period from 2000 to 2002, the second from 2003 to 2008. The control group consisted of 20 healthy women without infection and with intact menstrual function.

We have examined the immunological status of 302 patients. We have studied the spontaneous and stimulated emissions IL-2, IL-4, TNF- α , INF- γ , T-cells of 34 women.

As a result we have proved the high level of infection in women with hyperplastic processes Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis. On the bases of correlation CD3+/IFN γ + to CD3+/IL-4+ we have discovered that patients with hyperplastic processes of uterus have polarization immune response to the side of T – helpers by means of cells immunity decrease. Mostly women with decreased T-cells immunity have insufficient function of CD3+.

Key words: myoma, endometriosis, hyperplastic processes of endometrium, infection, immunity.

Введение

К числу наиболее распространенных патологических состояний матки относятся гиперпластические процессы в эндометрии. Гиперпластические процессы в эндометрии имеют неодинаковую степень развития и иногда приобретают характер предракового заболевания [1].

Частым клиническим совпадением является гиперпластический процесс эндометрия и миометрия (миома матки). Еще одним патологическим синдромом, который до 30-50% сопровождает оба выше указанных заболевания, является эндометриоз. Иногда бывает трудно выделить «чистое» заболевание и диагноз ставится по наиболее клинически выраженному синдрому.

Гиперпластические процессы эндометрия в структуре гинекологических заболеваний со-

А. А. Лукач — кандидат медицинских наук;

В. И. Коновалов — доктор медицинских наук;

Н. М. Герасимова — доктор биологических наук.

ставляют 15-40%. Приблизительно 1/3 пациенток оперативной гинекологии составляют женщины с миомой матки. Многие вопросы, касающиеся миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия, остаются спорными и нерешенными. Но, принимая во внимание тот факт, что в 76% случаев миома матки сочетается с гиперпластическими процессами эндометрия, можно предположить, что клинические проявления миомы во многом зависят и определяются формой гиперплазии эндометрия. Совместно с гиперпластическими процессами эндометрия и эндометриозом довольно часто встречается миома матки. Она наблюдается у 20-25% женщин репродуктивного возраста, однако точно определить ее истинную частоту невозможно в связи с бессимптомным течением более чем в 70% случаев [1,2]. Гиперплазия эндометрия с миомой матки диагностируется у 43,6% пациенток, аденомиоз — у 25%, а сочетание миомы и аденомиоза — у 54% больных [8, 9, 10, 11].

Эндометриоз встречается у 14-44% женщин репродуктивного возраста (20-40 лет) и занимает 3-е место в структуре гинекологической заболеваемости [1, 2, 3, 6, 8]. Среди оперированных гинекологических больных частота эндометриоза колеблется в пределах 9-11% [15].

Сидоровой И. С. и соавт. (2007) была выдвинута следующая концепция возникновения эндометриоза. Низкие показатели апоптоза, высокая пролиферативная, инвазивная и ангиогенная активность продлевают жизнь клеток эндометрия, которые при эктопии формируют очаги эндометриоза. Источником эндометриоза могут явиться именно клетки гиперплазированного эндометрия, которые согласно концепции апоптоза являются биологически нецелесообразными. Полученные результаты указали также на то, что частое сочетание миомы матки и аденомиоза и нередко гиперпластического процесса эндометрия не случайно, а обусловлено выявленной общностью молекулярно-биологических особенностей патогенеза [11].

Общепризнанным является также мнение о нарушении механизмов иммунного распознавания и ответа, что подтверждается иммунологическими исследованиями [14, 15, 16, 17].

Роли инфекционных факторов при эндометриозе, миоме матки и гиперпластическим процессам эндометрия уделено незначительное количество работ, хотя известно, что развитие инфекционного воспаления связано с процессами торможения апоптоза.

Существуют данные о способности некоторых вирусов и микроорганизмов вырабаты-

вать вещества похожие на естественные ингибиторы процесса клеточной гибели. Так, аденовирус синтезирует белок, похожий на Bcl-2, хламидии влияют на поступление в цитозоль митохондриального цитохрома C, *Toxoplasma gondii*, проникая в клетку, делает ее устойчивой к различным медиаторам апоптоза.

Наиболее часто при эндометриозе, миоме матки и гиперпластических процессах эндометрия обнаруживаются хламидии. Хламидии как и вирусы [5] являются облигатными внутриклеточными паразитами эукариотических клеток. Они вызывают разнообразные инфекционные заболевания у человека и животных, в частности, передающиеся половым путем. Исходом воспалительного процесса при хламидиозе является утолщение пораженной слизистой, метаплазия эпителиоцитов в многослойный плоский эпителий с последующим разрастанием соединительно-рубцовой ткани. Являясь при этом антигенным стимулятором, хламидии способствуют образованию фиброзных гранулем в здоровой ткани, которые могут служить зачатком будущего опухолевидного образования.

За последние три года от больных подвергшихся оперативному лечению значительно чаще стали выделяться *Ureaplasma urealyticum*. *Ureaplasma Urealiticum* может вызвать воспаление любых отделов мочеполового тракта — уретры, мочевого пузыря, влагалища, матки, придатков; возбудитель также может фиксироваться на сперматозоидах и нарушать их двигательную активность, а в ряде случаев просто убивать спермии. Роль данного микроорганизма в патогенезе гиперпластических процессов до конца не выяснена.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза у больных гиперпластическими процессами эндометрия с воспалительными заболеваниями наряду с эндометриозом тела матки (23,3%), регистрируется интерстицио-субсерозная миома матки без циркуляторных нарушений — в 27,9% обследованных [12]. При этом ПЦР — диагностикой соскобов из цервикального канала зафиксирован высокий процент инфекций передаваемых половым путем: *Chlamidia trachomatis* — у 39,6% женщин, *Mycoplasma genitalium* — у 49,1%, *Ureaplasma Urealiticum* — у 34%, *Trichomonis vaginalis* — у 21%, *Ente-rococcus faecalis* — у 10%, *E. Coli* — у 2 (3,1%).

Целью работы явилось определение иммунологических особенностей у женщин при сочетании гиперпластических процессах эндометрия с миомой матки и/или эндометриозом инфицированных внутриклеточными патогенами.

Материал и методы

Объектом исследования были пациентки с гиперпластическими процессами гениталий. Возраст женщин с гиперпластическими процессами гениталий представлен в табл. 1. Как можно видеть (табл. 1), возраст пациентов с диагнозом миома матки и гиперплазия эндометрия оказался старше, по сравнению с пациентами с диагнозом эндометриоз, $p=0,004$ и $0,026$ соответственно. Существенных различий в возрасте больных с миомой матки и гиперплазией эндометрия не выявлено, $p=0,65$.

Для решения поставленных задач под нашим наблюдением находилось 302 пациентки, из которых больных гиперпластическим процессом эндометрия было 113, эндометриозом в сочетании с гиперпластическим процессом эндометрия было 77 и миомой матки в сочетании с гиперпластическим процессом эндометрия — 112 женщин. Наблюдение, лечение, включая и оперативное, клиничко-лабораторный мониторинг и реабилитация больных осуществлялась нами на базе отделения гинекологии МУ городской клинической больницы №40, а также Центра планирования семьи и репродукции г. Екатеринбург.

Критерием отбора пациенток явилось наличие сочетания гиперпластического процесса эндометрия с миомой матки или эндометриозом. В группу обследованных не были включены женщины с сопутствующей патологией эндометрия (патологические состояния дисгормональной природы, атипичная гиперплазия и рак эндометрия), подтвержденной гистологически.

Исследование биоматериала методами полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа проводилось в лабораториях ПЦР-диагностики Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (УрНИИД-ВиИ) — зав. — докт. мед. наук, Н. П. Евстигнеева.

Клиничко-лабораторное обследование больных выполнялось по общепринятым в акушерстве и гинекологии методикам и правилам с осмотром, пальпаторным и инструментальным

исследованиями. Во время обследования осуществлялся забор крови, отделяемого из цервикального канала, соскобного или биопсийного материала эндометрия, миомы матки и очагов эндометриоза.

Всем больным проведено ультразвуковое исследование органов малого таза, а при необходимости и другие исследования (гормональные, рентгенологические, биохимические и др.).

Контрольную группу составили 20 пациентов без выделения инфекционных агентов и клинически доказанной гинекологической патологии с сохраненной менструальной и репродуктивной функцией.

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6» и «Echel». Использовались параметрические и непараметрические методы вариационной статистики с вычислением средних величин, ошибки средней, квадратичного отклонения, коэффициентов корреляции. Достоверность различий определялась по парному критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании в стационаре нами было проанализированы результаты двух периодов. Первый период — с 2000 по 2002 гг., второй — с 2003 по 2008 гг.

При обследовании в стационаре за первый период положительные результаты ПЦР, а также серологические данные были получены у 89 (62,6%) больных: из них хламидиоз — у 61 (68,5%), уреоплазмоз — у 21 (23,59%), кандидоз — у 7 (7,86%).

При исследовании операционного материала, полученного от 51 больной в первый период, преимущественно эндометриозом, были выделены следующие возбудители: *Chlamidia trachomatis* — у 17-ти, в том числе, одновременно в операционном материале и цервикальном отделе шейки матки — у пяти больных, уреоплазма — у 7-ми, грибы — у 4-х, вирус

Таблица 1. Возраст женщин с гиперпластическими процессами гениталий (годы)

Средние показатели	Эндометриоз, N=77	Миома матки, N=112	Гиперплазия эндометрия, N=113
M	36,55	41,17	41,43
δ	8,52	9,41	7,06
m	1,30	1,50	1,01
Min.	19,00	19,00	20,00
Max.	54,00	56,00	52,00
P	-	0,0045	0,0259

Таблица 2. Инфекционные агенты, выделенные из цервикального канала методом ПЦР от больных миомой матки, эндометриозом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия в 1998-2007 гг.

Выделенные возбудители	Клинические диагнозы			Всего, (n=302)
	гиперпластический процесс эндометрия (n=113)	эндометриоз в сочетании с гиперпластическим процессом эндометрия (n=77)	миома матки в сочетании с гиперпластическим процессом эндометрия (n=112)	
<i>Chl.trachomatis</i>	21 (26,6%)	8 (14,0%)	12 (19,35%)	41 (25,6%)
<i>Ureaplasma Urealiticum</i>	35 (53,0%)	21(36,8%)	31 (50,0%)	87 (37,6%)
<i>Chl.trachomatis + Ureaplasma Urealiticum</i>	9 (13,6%)	4 (7,0%)	6 (9,67%)	19 (14,7%)
<i>Candida</i>	3 (4,5%)	-	5 (8,0%)	8 (5,1%)
<i>Herpes simplex</i>	4 (6,0%)	3 (5,26%)	3 (4,8%)	10 (5,0%)
<i>Cytomegalovirus</i>	3 (4,5%)	2 (3,54%)	4 (6,4%)	9 (4,5%)
Всего	75 (43,1%)	38 (21,8%)	61 (35,1%)	174 (94,05%)

простого герпеса — у 4-х, цитомегаловирус — у одной пациентки.

Во втором периоде при серологическом исследовании в ИФА больных с гиперпластическими процессами гениталий у 54,0% были выявлены положительные результаты к хламидиям. При этом положительные результаты антител класса Ig M к *Chlamidia psittaci* были у 8,1%, Ig G — у 32,4% больных. Положительные результаты антител класса Ig G к *Chlamidia trachomatis* выявлены у 24,3%, класса Ig A — у 2,7% больных.

По данным ПЦР и микробиологического исследования были получены следующие результаты (табл. 2).

Можно обратить внимание, на существенное различие между частотой выделения *Chlamidiae trachomatis* и *Ureaplasma urealiticum* в первый и второй периоды исследования. Так выделение *Chlamidiae trachomatis* по отношению к обследованным пациентам в первый период составила 0,43, во второй — 0,05 ($p=0,0000$), *Ureaplasma urealiticum* — 0,15 и 0,40 соответственно ($p=0,0000$).

Наибольшее количество положительных результатов ПЦР отмечено у больных с гиперплазией эндометрия, по сравнению с пациентками с эндометриозом — $p=0,027$. С миомой матки существенных различий не отмечено — $p=0,16$.

Значительное преобладание *Ureaplasma urealiticum* во втором периоде и снижение детекции *Chlamidiae trachomatis* представляет определенный интерес и требует своего объяснения. На наш взгляд, одной из причин снижения выделения *Chlamidiae trachomatis* может быть широкое внедрение антибиотиков для лечения различных воспалительных заболеваний типа доксициклина, вильпрафена, сумамеда и пр. Это могло привести к вытеснению

Chlamidiae trachomatis как более чувствительного возбудителя к данным антибиотикам условно патогенными возбудителями, в частности *Ureaplasma urealiticum*.

Одним из механизмов позволяющих персистировать внутриклеточным патогенам в организме является состояние иммунной системы, в частности, цитокиносинтезирующая активность CD3+ лимфоцитов. Уровень цитокиносинтезирующих CD3+ лимфоцитов в зависимости от результата ПЦР отражен в табл. 3.

Содержание CD3+ Т-лимфоцитов синтезирующих провоспалительные цитокины, по данным дифференциального теста между средними, оказалось различным. Так спонтанное содержание CD3+/TNF α лимфоцитов было повышено как у больных с положительным результатом ПЦР диагностики, так и с отрицательным, по сравнению с контролем — $p=0,002$ и 0,017, соответственно. Более высокие цифры спонтанного содержания CD3+/TNF α отмечены у больных с положительным результатом ПЦР ($p=0,048$).

Уровень стимулированных CD3+/TNF α лимфоцитов достоверно отличался от контроля только у больных с положительным результатом ПЦР ($p=0,026$). У больных с отрицательным результатом ПЦР достоверных различий не выявлено ($p=0,108$).

Как известно, основными продуцентами цитокинов являются Т-лимфоциты, активированные макрофаги, а также другие виды лейкоцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов и других клеток. CD3+/TNF α синтезирующие лимфоциты отражают провоспалительный потенциал, который по уровню данных клеток оказался более высоким у больных гиперпластическими процессами гениталий с положительным результатом ПЦР. Известно, что TNF α является ключевым провоспалитель-

ным медиатором, который обладает такими биологическими эффектами, как повышение прокоагулянтных свойств эндотелия, активация адгезии нейтрофилов, индукцией других цитокинов. Генерализация повреждающих эффектов опосредована широкой распространенностью рецепторов к TNF α , и способностью других цитокинов осуществлять его либеризацию.

Наиболее важным продуцентом TNF α являются макрофаги. По нашим данным, фагоцитарная активность моноцитов у больных всех исследуемых групп была снижена, по сравнению с контролем. При этом уровень CD3+/TNF α лимфоцитов был повышен, что отражает активацию данных лимфоцитов и экспрессию рецепторов к TNF α которое имеет место на фоне абсолютного снижения активности фагоцитирующих моноцитов в периферической крови. Таким образом, мы видим с одной стороны, снижение активности моноцитов, а с другой, спонтанное увеличение количества CD3+/TNF α лимфоцитов, то есть, увеличения соответствующих рецепторов.

При этом стимулированное содержание CD3+/TNF α лимфоцитов в группе больных с положительным результатом ПЦР оказалось меньше, чем в контроле.

Следующим провоспалительным цитокином, синтезирующимся преимущественно CD3+ Т-лимфоцитами и отражающим в определенной степени клеточную защиту, является IFN γ .

Как можно заметить (табл. 3), спонтанное абсолютное количество Т- лимфоцитов CD3+/IFN γ +, в отличие от CD3+/TNF α Т-лимфоцитов, было снижено как у больных гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы

с положительным результатом ПЦР, так и отрицательным ($p=0,032$ и $0,003$), по сравнению с контролем.

Стимулированное абсолютное содержание CD3+/IFN γ Т-лимфоцитов оказалось также сниженным в группе больных с положительным результатом ПЦР ($p=0,029$). У больных с отрицательным результатом ПЦР достоверных различий не выявлено ($p=0,196$).

Содержание CD3+/IL-2+ Т-лимфоцитов также оказалось сниженным по сравнению с контролем в обеих группах больных. Как известно IL-2 инициирует клеточную пролиферацию, активирует макрофаги, являясь провоспалительным цитокином. В меньшей степени, чем Th1-IL-2 продуцируется В-лимфоцитами, лимфокинактированными киллерами и NK клетками.

Интерлейкин-4 продуцируется, в основном Th2 субпопуляцией активированных Т-лимфоцитов, является противовоспалительным цитокином.

На основании отношения CD3+/IFN γ к CD3+/IL-4+ можно судить о роли Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов второго порядка и синтезируемых ими цитокинов. Анализ соотношения данных цитокинов показал, что по сравнению с контролем оно было снижено. Так в контроле при определении спонтанного синтеза данных цитокинов это соотношение составило $1,02 \pm 0,05$, в то время, как у больных с положительным результатом ПЦР — $0,70 \pm 0,06$, а с отрицательным — $0,59 \pm 0,08$, ($p=0,0002$ и $0,0001$).

Соотношение стимулированных цитокинов CD3+/IFN γ к CD3+/IL-4+ оказалось снижен-

Таблица 3. Содержание цитокинсинтезирующих CD3+ лимфоцитов у больных гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы в зависимости от результата ПЦР ($M \pm m$, %)

Цитокины	Контроль, (n=20)	С выделением инфекционных агентов, n=23	Без выделения, n=22	P ₁	P ₂
CD3+/TNF- α +, спонт.	1,45 \pm 0,23	2,50 \pm 0,14*	2,11 \pm 0,13*	0,002	0,017
CD3+/TNF- α +, стим.	27,81 \pm 2,22	21,83 \pm 1,29	23,29 \pm 2,34	0,026	0,101
CD3+/IL-2+, спонт.	2,93 \pm 0,36	1,80 \pm 0,19	1,71 \pm 0,23	0,007	0,003
CD3+/IL-2+, стим.	13,60 \pm 1,10	10,70 \pm 0,94	9,65 \pm 0,78	0,051	0,0000
CD3+/IL-4+, спонт.	1,98 \pm 0,34	2,11 \pm 0,17	1,99 \pm 0,27	0,73	0,96
CD3+/IL-4+, стим.	2,44 \pm 0,49	2,88 \pm 0,22	2,5 \pm 0,31	0,41	0,92
CD3+/IFN- γ +, спонт.	2,02 \pm 0,19	1,49 \pm 0,15	1,19 \pm 0,21	0,032	0,003
CD3+/IFN- γ +, стим.	17,81 \pm 1,83	15,47 \pm 1,18	15,06 \pm 0,95	0,029	0,196
КЦВспонт.	3,23 \pm 0,18	2,74 \pm 0,15	2,51 \pm 0,17	0,039	0,0055
КЦВстим.	24,27 \pm 1,65	16,66 \pm 0,93*	19,2 \pm 0,75*	0,0002	0,0062

Примечание. P₁ — группа с выделением инфекционных агентов в сравнении с контролем;
P₂ — группа без выделения инфекционных агентов в сравнении с контролем;
(*) — различие групп с выделением инфекционных агентов и без.

ным у больных с положительным результатом ПЦР — $5,37 \pm 0,18$ и отрицательным — $6,0 \pm 0,19$, по отношению к показателю здоровых женщин $-7,29 \pm 0,25$ ($p=0,0000$ и $0,0002$). При этом данное соотношение было наиболее низким у больных с положительным результатом ПЦР ($p=0,023$).

На основании соотношения $CD3+/IFN\gamma+$ к $CD3+/IL-4+$ можно сделать заключение, что у больных гиперпластическими процессами гениталий отмечается поляризация иммунного ответа в сторону Т-лимфоцитов хелперов за счет снижения клеточного иммунитета. Следует отметить, что инфекционные агенты, которые выделяются у наших больных из цервикального канала и операционного материала являются большей частью внутриклеточными патогенами.

По мнению Нобелевского лауреата в области иммунологии Р. Цинкернагеля (2007), имеется две группы заболеваний, первая, при которых основным методом противодействия

являются антитела, вторая, где преобладают внутриклеточные патогены (вирусы, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы), и главенствующим механизмом служит клеточный иммунитет [13]. Именно вторая группа заболеваний служит предметом интереса иммунологов, в связи с неэффективностью антибактериальной или противовирусной терапии.

Таким образом, функциональная недостаточность $CD3+$ лимфоцитов, имеет определенное значение в персистенции внутриклеточных патогенов, являясь важным звеном патогенеза гиперпластических процессов гениталий.

Анализируя в целом инфекционные аспекты, у больных с гиперпластическими процессами гениталий, и сопоставляя иммунологические показатели, с учетом литературных данных, можно предполагать, что все эти процессы связаны между собой наличием инфекционной патологии, которая является определяющим фактором риска в развитии гиперпластических процессов.

Литература

1. Адамян Л. В., Ткаченко Э. Р., Киселев С. И., Гайдарова А. Х. Современные методы диагностики и альтернативные методы лечения гиперпластических процессов и опухолей матки. Практическая гинекология (Клинические лекции). Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова и проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ. 2001. 89–124.
2. Адамян Л. В., Кулаков В. И. Эндометриозы: руководство для врачей. — М., Медицина, 1998. 320 с.
3. Айламазян Э. К., Сельков С. А., Ярмолинская М. И. Современные патогенетические подходы к терапии наружного генитального эндометриоза. Новости фармакологии. 1997; 3-4; 93-97.
4. Кулаковский В. А., Афанасьев А. А., Жаринова С. М., Ткаченко В. Н. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе. Проблемы пери- и постменопаузального периода. 1996; 26-27.
5. Кудрявцева Л. В., Мисюрин О. Ю., Генерозов Э. В., Говорун В. М., Бурова А. А., Маликов В. Е., Липова Е. В., Баткаев Э. А. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции. Пособие для врачей. М., 2001.
6. Лесков В. П., Гаврилова Е. Ф., Пищулин А. А. Изменения иммунной системы при внутреннем эндометриозе. Проблемы репродукции. Эндокринологический научный центр РАМН, Институт иммунологии Минздрава РФ, М., 1998; 4: 7 с.
7. Побединский Н. М., Хохлова И. Д., Кудрина Е. А. К вопросу о диагностике и лечении гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе. Проблемы пери- и постменопаузального периода. 1996; 43-44.
8. Прилепская В. Н., Абуд И. Ю. Урогенитальный микоплазмоз. [http:// www.rmj.ru/rmj/t6/ n5/ 4.htm](http://www.rmj.ru/rmj/t6/n5/4.htm).
9. Сидорова И. С., Шешукова Н. А., Закаблуква С. В. Патология эндометрия при наличии миомы матки. Consilium medicum. Гинекология. Журнал для практических врачей. 2006. 8: 4.
10. Сидорова И. С., Леваков С. А., Зайратьянц О. В., Коган Е. А., Унанян А.Л. Современный взгляд на патогенез миомы матки. Журнал Акуш. и гин. 2006. Приложение. 30-33.
11. Сидорова И. С., Унанян А. Л., Коган Е. А., Макаров И. О., Леваков С. А., Гурьев Т. Д., Карасева Н. В. Возможности негормональной патогенетически обоснованной терапии миомы матки и аденомиоза. Клиническая гинекология: Избранные лекции. Под ред. проф. В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007.157-161.
12. Стрижаков А. Давыдов А. Эндометриоз: спорное и нерешенное. 2006.
13. Цинкернагель Р. Об иммунологической памяти. Казанский медицинский журнал. 2007; 88: 1: 1-4.
14. Barbieri R. L. Etiology and epidemiology of endometriosis. Am. J. Obstet.Gyn.- 1990; 162: 565-567.
15. Dmowski W. P., Braun D. P. Endometriosis: a systemic disorder associated with immunological dysfunction. VI World Congress on Endometriosis. Quebec City, 1998; 48.
16. Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the retrovaginal septum are three different entities VI World Congress on Endometriosis. Quebec City, 1998; 51.
17. Garzetti G. G., Ciavattini A., Provinciali M. et al. Natural killer cell activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. Obstet. Gynecol. 1993; 81: 665-668.