

с длительным (зачастую, многолетним) приемом антибактериальных препаратов. Кроме того, отмечали наличие вирусных инфекций – *Herpes simplex virus* II типа 14 (30,4%), *Human papilloma virus* 16, 18, 31, 33-го типов – 20 (43,5%), активная персистенция которых является фактором риска развития тяжелых, деструктивных (иногда злокачественных) процессов в шейке матки. У женщин контрольной группы преобладали урогенитальные инфекции, которые чаще всего являются причиной заболеваний, передающихся половым путем, – *Ureaplasma urealyticum* (43,8%), *Chlamidia trachomatis* (37,5%), *Mycoplasma genitalis* (25%). Нарушения в репродуктивной системе в виде воспалительных заболеваний внутренних половых органов наблюдали у пациенток с деструктивным туберкулезом с более высокой частотой – 49 (57,6%) – по сравнению с женщинами контрольной группы – 26 (23,0 ± 1,2%) ($p \leq 0,001$). При этом у 24 (49%) женщин 1-й группы воспалительные заболевания внутренних половых органов выявлены впервые, в отличие от пациенток группы сравнения – 3 (11,5 ± 1,1%) ($p \leq 0,001$). Среди женщин с деструктивным туберкулезом регистрировали высокую частоту пахового лимфаденита по сравнению с пациентками контрольной группы – 19 (38,8%) и 1 (3,8 ± 0,1%) соответственно ($p \leq 0,05$), что указывало на системный характер воспалительного процесса. Наличие спаечного процесса в полости малого таза у женщин с туберкулезом органов дыхания регистрировали значительно реже, чем у пациенток контрольной группы – 13 (26,5%) и 21 (80,8%) соответственно ($p \leq 0,05$). На фоне проводимой химиотерапии у женщин 1-й группы отмечали снижение выраженности болевого синдрома – 32 (64%); уменьшение, вплоть до исчезновения пахового

лимфаденита – 17 (89,5) и воспалительного экссудата в полости малого таза – 4 (80%). Положительная динамика течения воспалительного процесса во внутренних половых органах на фоне противотуберкулезной терапии свидетельствует о возможной лимфо- и гематогенной диссеминации туберкулезной инфекции из легких (грудная полость) во внутренние половые органы (полость малого таза), в связи с чем проведено микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование менструальной крови. Исследование менструальной крови у женщин 1-й группы выявило наличие ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) при молекулярно-генетическом исследовании у 1 (1,2%) пациентки. При бактериологическом посеве менструальной крови МБТ не выявлено. По-видимому, своевременная и рационально подобранная химиотерапия туберкулеза органов дыхания является профилактикой развития туберкулезного воспаления во внутренних половых органах. Однако женщин с наличием туберкулеза органов дыхания и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов необходимо в дальнейшем относить в группу риска по развитию генитального туберкулеза.

Выводы.

1. У женщин, больных деструктивным туберкулезом легких, наблюдается низкий уровень репродуктивного здоровья.

2. У пациенток с деструктивным туберкулезом легких отмечается высокая частота воспалительных заболеваний наружных и внутренних половых органов, развитие которых связано с гематогенной и лимфогенной диссеминацией туберкулезной инфекции, а также с побочным действием длительно применяемых противотуберкулезных препаратов.

ХАРАКТЕР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПОЛОВЫХ ОРГАНАХ САМОК МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

КАЮКОВА С. И.¹, БОЧАРОВА И. В.¹, ДОННИКОВ А. Е.², ЛЕПЕХА Л. Н.¹, ДЕМИХОВА О. В.¹, УВАРОВА Е. В.², СМИРНОВА Т. Г.¹

SPECIFICS OF INFLAMMATION IN GENITALS OF FEMALE MICE OF C57BL/6 IN EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS

KAYUKOVA S. I.¹, BOCHAROVA I. V.¹, DONNIKOV A. E.², LEPEKHA L. N.¹, DEMIKHOVA O. V.¹, UVAROVA E. V.², SMIRNOVA T. G.¹

¹ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ, г. Москва

¹Central Tuberculosis Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, RF

²V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, RF

Цель: оценить возможность распространения туберкулезной инфекции в органы малого таза, а также характер воспалительного процесса в половых органах самок мышей при экспериментальном туберкулезе.

Материалы и методы. Исследовали самок инбредных мышей линии C57BL/6 массой 25-30 г в возрасте 40 дней ($n = 60$). Сформированы группы: 1-я группа – интактные (здоровые) мыши

($n = 10$); 2-я группа – мыши, инфицированные *M. tuberculosis* штамма H37Rv ($n = 30$); 3-я группа – мыши, инфицированные *M. tuberculosis* штамма H37Rv и получавшие в течение 3 мес. противотуберкулезную терапию (ПТТ) ($n = 20$). Мышей заражали *M. tuberculosis* вирулентного штамма H37Rv в латеральную хвостовую вену в дозе 5×10^6 КОЕ *M. tuberculosis*/мышь. Через 14, 35, 90 дней после инфицирования во 2-й группе ($n = 10$) проводили микробиологическое, молекулярно-генетическое и гистологическое исследование легких, селезенки, матки, маточных рогов, вагинальных мазков. Аналогичные исследования проводили у мышей 3-й группы через 60 и 90 дней ПТТ, ежедневно вводили противотуберкулезные препараты 1-го ряда: изониазид (25 мг/кг), рифампицин (10 мг/кг), пипразинамид (150 мг/кг). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием лицензионных программ Microsoft Excel, Biostat.

Результаты. При исследовании животных 1-й (контрольной) группы установлена характеристика неспецифической вагинальной флоры: общая бактериальная масса – 10^3 - 10^4 , отсутствие лактобацилл, скудный (аэробно-анаэробный) биотоп. Микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование вагинальных мазков, легких, селезенки, маточных рогов выявило отсутствие микобактерий туберкулеза (МБТ), ДНК МБТ. Морфологическое исследование срезов легких, селезенки, маточных рогов показало наличие нормального гистологического строения данных органов. Через 14, 35 и 90 дней после инфицирования, а также после 60 и 90 дней лечения в мазках-соскобах со стенок влагалища МБТ и ДНК МБТ не обнаружены, что свидетельствует об отсутствии вагинального туберкулеза. В маточных рогах МБТ выявлены однократно (через 90 дней после инфицирования) в количестве $1,60 \pm 1,48$ КОЕ. На фоне ПТТ в этом органе регистрировали абациллирование (через 60, 90 дней терапии). В селезенке отмечали нарастание количества МБТ через 14, 35 и 90 дней после инфицирования ($6,2 \pm 0,21$, $7,64 \pm 0,58$ и $10,20 \pm 0,41$ КОЕ соответственно). Через 60, 90 дней ПТТ в селезенке отмечали уменьшение количества МБТ ($4,16 \pm 0,38$ и $1,66 \pm 0,13$ соответственно). При молекулярно-генетическом исследовании через 14, 35 и 90 дней после инфицирования в маточных рогах обнаружены ДНК МБТ. На фоне проводимой ПТТ в течение 60 и 90 дней в маточных рогах и селезенке также обнаружены ДНК МБТ. Изучение неспецифической флоры половых органов самок мышей показало дисбаланс биоты урогенитального тракта через 14, 35 и 90 дней после инфицирования. Характер и степень выраженности дисбиоза урогенитального тракта зависели от длительности течения туберкулезного процесса и курса ПТТ. Маркерами дисбиоза через 14 дней инфицирования явились *Eubacterium*; через 35 дней – *Enterobacterium spp.*, *Prevotella bivia*/*Porphyromonas*, *Peptostreptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*; через 90 дней – *Enterobacterium*

spp. Маркерами дисбиоза на фоне ПТТ служили *Enterobacterium spp.* (через 60 дней); грамположительные кокки (*Streptococcus spp.*) и дрожжеподобные грибы рода *Candida spp.* (через 90 дней). Гистологическое исследование органов животных 2-й группы через 14 дней после инфицирования выявило развитие отека, инфильтрации в эндометрии; васкулитов, диффузных инфильтратов в жировой клетчатке; диффузной воспалительной инфильтрации с проникновением в эпителиальные пласты влагалища, а также большого количества лимфоцитов с примесью лейкоцитов. Эти данные указывают на развитие острого воспаления с преобладанием пролиферации клеточных элементов над экссудацией и альтерацией. Через 35 дней после инфицирования регистрировали прогрессирование воспалительного процесса в эндометрии (формирование массивных инфильтратов, грануляционной ткани; проникновение воспалительной инфильтрации в железы, отдельных макрофагальных скоплений; во влагалище – диффузная воспалительная инфильтрация с преобладанием лейкоцитов). Через 90 дней после инфицирования наблюдали развитие хронического воспаления в виде своеобразия морфологических изменений тканей в области воспаления (заполнение зоны воспаления грануляционной тканью, продуктивные васкулиты, умеренное количество нейтрофильных лейкоцитов). Через 60 дней ПТТ отмечали купирование воспалительного процесса как в матке (единичные лейкоциты, единичные макрофаги), так и во влагалище (незначительная инфильтрация). Через 90 дней химиотерапии наблюдали гистологические признаки хронического воспаления в виде фибротизации стромы эндометрия, наличия очаговых лимфоидных инфильтратов, в стенке влагалища – остаточные воспалительные изменения.

Выводы.

1. Гематогенное введение *M. tuberculosis* штамма H37Rv самкам инбредных мышей линии C57BL/6 способствует распространению туберкулезной инфекции в органы брюшной полости (селезенку через 14, 45, 90 дней после инфицирования) и малого таза (маточные рога через 90 дней после инфицирования).
2. При экспериментальном туберкулезе у самок мышей последовательно развиваются экссудативно-некротический туберкулез легких, острое и хроническое воспаление неспецифического характера в половых органах.
3. Воспалительный процесс в половых органах самок мышей сопровождается развитием анаэробного дисбиоза, наиболее выраженного через 35 дней после инфицирования.
4. ПТТ способствует излечению туберкулеза легких, уменьшению количества МБТ в селезенке, абациллированию маточных рогов, купированию неспецифического воспаления в половых органах самок мышей, восстановлению баланса аэробно-анаэробной флоры и развитию кандидоза слизистых урогенитального тракта.