

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ

3 /2016

■ Зиганшина М.М., Шилова Н.В.,
Хасбиуллина Н.Р.,
Новаковский М.Е., Николаева М.А.,
Кан Н.Е., Вавина О.В.,
Николаева А.В., Тютюнник Н.В.,
Сергунина О.А., Бот И.,
Тютюнник В.Л., Бовин Н.В.,
Сухих Г.Т. Аутоантитела
к антигенам эндотелия
при преэклампсии

■ Кира Е.Ф., Политова А.К.,
Гудебская В.А., Кузьмичев В.С.
Роль лапароскопической
робот-ассистированной
миомэктомии при восстановлении
фертильности у больных
с миомой матки
в репродуктивном периоде

Scientifically-practical magazine **AND**
OBSTETRICS
AND
GYNECOLOGY

■ Ziganshina M.M., Shilova N.V.,
Khasbiullina N.R., Novakovsky M.E.,
Nikolaeva M.A., Kan N.E., Vavina O.V.,
Nikolaeva A.V., Tyutyunnik N.V.,
Sergunina O.A., Bot I.,
Tyutyunnik V.L., Bovin N.V.,
Sukhikh G.T. Autoantibodies against
endothelial antigens in preeclampsia

■ Kira E.F., Politova A.K.,
Gudebskaya V.A., Kuzmichev V.S.
Role of robot-assisted laparoscopic
myomectomy in recovering fertility
in reproductive-aged patients with
uterine myoma



© Коллектив авторов, 2016

А.А. ПАВЛОВА¹, Н.В. ДОЛГУШИНА¹, А.Е. ДОННИКОВ¹, О.В. БУРМЕНСКАЯ¹,
Т.Ю. ИВАНЕЦ¹, Е.А. ЛАТЫШЕВА²**ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ
КАК ПРЕДИКТОРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА,
АССОЦИИРОВАННОГО С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ**¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Минздрава России, Москва²ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва

Актуальность. Полиморфизм генов иммунного ответа является важным предрасполагающим фактором возникновения хронического вульвовагинита, ассоциированного с аллергическим воспалением (а-ХХВ).

Цель исследования. Оценка прогностической роли экспрессии и полиморфизма генов цитокинов в развитии а-ХХВ.

Материал и методы. В одномоментное исследование были включены 106 женщин: 55 пациенток с хроническим вульвовагинитом (ХВВ), из них 19 пациенток с а-ХВВ, и 51 пациентка без признаков ХВВ. Лабораторные исследования включали: микроскопию мазка, окрашенного по Граму; рН-метрию влагалища; определение эозинофилов в крови и вагинальных смывах методом цитометрии и микроскопии; определение уровней общих IgE в сыворотке крови и вагинальных смывах методом иммуноферментного анализа. Определение полиморфизма генов в цельной крови и экспрессии мРНК генов цитокинов в клетках соскобов слизистой влагалища проводилось с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У пациенток с ХВВ погранично значимо чаще выявлялся генотип СС гена IL4 с.-590С>Т, реже – генотип АА гена IL10 с.1082А>G, отмечалось значимое увеличение экспрессии IL10, IFNG и IL4. У пациенток а-ХХВ значимо чаще выявлялся генотип ТТ гена IL4 с.-590С>Т, генотип GG гена IL10 с.1082А>G и генотип АА гена IFNG с.874А>Т, отмечалось значимое увеличение экспрессии IL10 и снижение экспрессии IFNG.

Заключение. Генетическая предрасположенность к сниженной экспрессии гена IFNG (у носителей генотипа АА) и повышенная экспрессия гена IL10 (у носителей генотипа GG) может являться фактором риска в развитии и поддержании аллергического воспаления гениталий.

Ключевые слова: SNP, цитокины, IL10, IFNG, TNFα, IL4, хронический вульвовагинит, аллергический вульвовагинит, генитальная аллергия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Павлова А.А., Долгушина Н.В., Донников А.Е., Бурменская О.В., Иванец Т.Ю., Латышева Е.А. Оценка экспрессии и полиморфизма генов цитокинов как предикторов хронического вульвовагинита, ассоциированного с аллергическим воспалением. Акушерство и гинекология. 2016; 3: 64-70.

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.64-70>А.А. PAVLOVA¹, N.V. DOLGUSHINA¹, A.E. DONNIKOV¹,
O.V. BURMENSKAYA¹, T.Yu. IVANETS¹, E.A. LATYSHEVA²**ESTIMATION OF CYTOKINE GENE EXPRESSION AND POLYMORPHISM
AS PREDICTORS FOR CHRONIC ALLERGIC VULVOVAGINITIS**¹Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia,
Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia²State Research Center, Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia,
Moscow 115478, Kashirskoye Highway 24, Bldg. 2, Russia

Background. Immune response gene polymorphisms are an important predisposing factor for chronic allergic vulvovaginitis (CAVV).

Objective. To assess the prognostic role of cytokine gene expression and polymorphism in the development of CAVV.

Subjects and methods. The cross-sectional study enrolled 106 women: 55 patients with chronic vulvovaginitis (CVV), including 19 patients with CAVV, as well as 51 patients without signs of CVV. Laboratory tests included Gram-stain swab microscopy; vaginal pH-metry; cytometric and microscopic determination of eosinophils in blood and vaginal swabs; and enzyme immunoassay for total IgE in sera and vaginal swabs. Gene polymorphisms

in whole blood and cytokine mRNA expression in the cells of vaginal scrapes were determined using real-time polymerase chain reaction.

Results. *At baseline, the patients with CVV were found to have significantly more frequently the CC genotype of IL4 c.-590C>T, less frequently the AA genotype of IL10 c.1082A>G; there was a significant increase in the expression of IL10, IFNG, and IL4. Those with CAVV were detected to have significantly more often the TT genotype of IL4 c.-590C>T, the GG genotype of IL10 c.1082A>G, and the AA of IFNG c.874A>T; there was a significant increase in the expression of IL10 and a decrease in that of IFNG.*

Conclusion. *A genetic predisposition to decreased IFNG gene expression (in AA genotype carriers) and increased IL10 gene expression (in GG genotype carriers) may be a risk factor for developing and maintaining genital allergic inflammation.*

Key words: *single nucleotide polymorphism, cytokines, IL10, IFNG, TNF α , IL4, chronic vulvovaginitis, allergic vulvovaginitis, genital allergy.*

Author declares lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Pavlova A.A., Dolgushina N.V., Donnikov A.E., Burmenskaya O.V., Ivanets T.Yu., Latysheva E.A. Estimation of cytokine gene expression and polymorphism as predictors for chronic allergic vulvovaginitis. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2016; (3): 64-70. (in Russian)

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.64-70>

Хронический вульвовагинит (ХВВ) является актуальной проблемой в практике акушера-гинеколога. ХВВ плохо поддается лечению и часто рецидивирует. Известно множество факторов, которые могут приводить к нарушению биоценоза влагалища и способствовать рецидивированию.

В литературе имеются исследования, которые доказывают роль аллергии в генезе воспалительных заболеваний гениталий [1, 2]. Аллергия может являться первичным триггером воспалительного процесса или сопутствовать уже развившемуся ХВВ [3]. В норме слизистая оболочка вульвы и влагалища осуществляет барьерную функцию и обеспечивает защиту от проникновения как патогенов, так и аллергенов. При наличии воспаления барьерная функция слизистых нарушается, развиваются изменения иммунного ответа слизистой оболочки, которые способствуют более активному проникновению аллергенов и индуцируют развитие аллергического воспаления. При развитии аллергического воспаления происходит подавление клеточного иммунного ответа и смещение в сторону Th2-иммунного пути.

Клеточный иммунный ответ слизистых генетически детерминирован. При этом полиморфизм (SNP – англ. single nucleotide polymorphism) генов иммунного ответа является важным генетическим фактором возникновения как аллергических заболеваний и атопии, так и хронических воспалительных изменений слизистых оболочек. Известны SNP генов иммунного ответа, которые ассоциированы с высокой гиперреактивностью тканей, выработкой IgE на определенный аллерген и высокой активностью Th-2 лимфоцитов. Есть данные, которые подтверждают важную роль генов цитокинов в восприимчивости к астме, аллергическому риниту и атопии в целом [4–11]. Также получены данные, доказывающие важную роль генов иммунного ответа в развитии хронических воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта у женщин [12, 13].

При этом исследований, посвященных изучению SNP генов иммунного ответа у пациенток с ХВВ, ассоциированным с аллергическим воспалением (а-ХВВ), недостаточно.

В связи с этим мы провели исследование, целью которого стала оценка прогностической роли экспрессии и полиморфизма генов цитокинов в развитии а-ХВВ.

Материал и методы исследования

В одномоментное исследование с параллельным контролем были включены 106 пациенток репродуктивного возраста. Группу 1 составили 55 пациенток с ХВВ, диагноз которого устанавливался на основании наличия более 4 рецидивов вульвовагинита в течение одного года и выявления более 15 лейкоцитов в поле зрения в мазках, окрашенных по Граму. Группу 2 (контроль) составила 51 пациентка без признаков ХВВ. Критериями исключения были: впервые выявленный острый вульвовагинит и/или цервицит, половые инфекции в период исследования, предрак или рак шейки матки и влагалища, проведение антибактериальной, антимикотической, антигистаминной, глюкокортикоидной терапии менее чем за один месяц до включения в исследование, беременность и период лактации. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Лабораторные исследования проводились в период обострения ХВВ и ремиссии сопутствующих аллергических заболеваний при наличии таковых и включали: микроскопию мазка, окрашенного по Граму; рН-метрию влагалища; определение эозинофилов в крови и вагинальных смывах методом цитометрии и микроскопии; определение уровней общих IgE в сыворотке крови и вагинальных смывах методом иммуноферментного анализа. Маркерами аллергического воспаления считалось увеличение концентрации

общего IgE в сыворотке крови (более 100 МЕ/мл) и выявление эозинофилов в вагинальных смывах.

Определение полиморфизма генов в цельной крови проводилось с помощью коммерческих ПЦР (полимеразная цепная реакция) тест-систем (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) с помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с плавлением продуктов реакции в присутствии «примыкающих» олигонуклеотидов (метод *kissing probes*). Были изучены следующие SNP: *IL10* с.-1082A>G (rs1800896), *IFNG* с.874A>T (rs2430561), *TNFα* с.-238A>G (rs361525), *IL4* с.-590C>T (rs2243250). Оценку соответствия выявленных частот генотипов закону Харди–Вайнберга проводили по критерию χ^2 в сравнении с ожидаемыми частотами генотипов равновесного распределения. Экспрессия мРНК генов иммунного ответа (*IL10*, *IFNG*, *TNFα*, *IL4*) в клетках соскобов слизистой влагалища оценивалась с помощью ПЦР-РВ, с предварительной обратной транскрипцией (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения частотных показателей и теста Манна–Уитни для сравнения непрерывных величин, логистической регрессии для создания модели прогноза и расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), ROC-анализа для нахождения порогов отсечки непрерывных величин, включенных в модель. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$. Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России.

Результаты исследования

Группы сравнения не отличались по соматической, гинекологической заболеваемости и акушерскому анамнезу. Возраст пациенток был сопоставим и составил $32,3 \pm 6,0$ года в группе ХВВ и

$32,2 \pm 6,7$ года в контрольной группе ($p = 0,9265$). Подтверждением наличия рецидива ХВВ в момент включения в исследование было наличие повышенного числа лейкоцитов в вагинальных мазках, которое составило $38,07 \pm 36,7$ клеток в группе 1 и $1,8 \pm 1,3$ клеток в группе 2 ($p < 0,0001$).

Данные по распределению SNP и экспрессии мРНК генов цитокинов в группах сравнения представлены в табл. 1 и 2. У пациенток с ХВВ погранично значимо чаще выявлялся генотип СС гена *IL4* с.-590C>T ($p = 0,0562$), реже – генотип АА гена *IL10* с.1082A>G ($p = 0,0565$), а также отмечалось значимое увеличение экспрессии *IL10*, *IFNG* и *IL4*.

Из 55 пациенток с ХВВ маркеры аллергического воспаления были выявлены у 19 женщин (группа 1а), у 36 – признаков аллергии выявлено не было (группа 1б). Данные группы также не отличались значимо по соматической, гинекологической заболеваемости и акушерскому анамнезу. Возраст пациенток был сопоставим и составил $32,3 \pm 5,8$ года в группе 1а и $32,3 \pm 6,2$ года в группе 1б ($p = 0,9804$). Подтверждением наличия аллергии в группе 1а было наличие повышенного числа эозинофилов в вагинальных мазках, которое составило $47,8 \pm 61,9$ клеток в группе 1а и $10,7 \pm 15,7$ клеток в группе 1б ($p = 0,0012$) и уровня IgE в сыворотке крови, которое составило $285,5 \pm 170,9$ МЕ/мл в группе 1а и $22,7 \pm 24,2$ МЕ/мл в группе 1б ($p < 0,0001$).

Данные по распределению генотипов и экспрессии генов цитокинов у пациенток с ХВВ в зависимости от наличия или отсутствия признаков аллергического воспаления представлены в табл. 3 и 4.

У пациенток с а-ХВВ значимо чаще выявлялся генотип ТТ гена *IL4* с.-590C>T ($p = 0,0012$), генотип GG гена *IL10* с.1082A>G (ОШ=6,42; 95% ДИ=1,42;28,91) и генотип АА гена *IFNG* с.874A>T (ОШ=4,51; 95% ДИ=1,21;16,75) (рис. 1).

В этой группе пациенток в клетках соскобов слизистой влагалища отмечалось значимое увеличение экспрессии *IL10* и снижение экспрессии *IFNG* (рис. 2).

Таблица 1. Ассоциация полиморфизмов генов цитокинов с ХВВ

Ген	Позиция в гене	rs-номер	Аллель		Частота генотипа				Частота аллеля			
			A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2	χ^2 -тест, p-уровень	A1	A2	χ^2 -тест, p-уровень	
<i>IL10</i>	-1082	rs1800896	A	G								
					Группа 1 n=55	16 (29,1%)	29 (52,7%)	10 (18,2%)	0,1299	55,5%	44,5%	0,1700
					Группа 2 n=51	24 (47,1%)*	18 (35,3%)	9 (17,6%)		*0,0565	64,7%	
<i>IFNG</i>	+874	rs2430561	A	T								
					Группа 1 n=55	13 (23,6%)	28 (51,0%)	14 (25,4%)	0,3075	49,1%	50,9%	0,1480
					Группа 2 n=51	9 (17,6%)	22 (43,2%)	20 (39,2%)		39,2%	60,8%	
<i>TNFα</i>	-238	rs361525	A	G								
					Группа 1 n=55	1 (1,8%)	12 (21,8%)	42 (76,4%)	0,4988	12,7%	87,3%	0,6750
					Группа 2 n=51	3 (5,9%)	9 (17,6%)	39 (76,5%)		14,7%	85,3%	
<i>IL4</i>	-590	rs2243250	C	T								
					Группа 1 n=55	36 (65,5%)*	14 (25,4%)	5 (9,1%)	0,1024	78,2%	21,8%	0,1550
					Группа 2 n=51	24 (47,1%)	23 (45,1%)	4 (7,8%)		*0,0562	69,6%	

* – сравнение отдельных подгрупп.

Для создания модели оценки роли аллергического воспаления в развитии ХВБ был применен метод бинарной логистической регрессии. В модель были включены SNP и уровень экспрессии изученных генов в виде бинарных переменных на основании определения их порогов отсечки в проведенном ROC-анализе. В ходе проведения многофакторного анализа свою значимость показали следующие переменные: генотип GG гена *IL10* с.1082A>G, генотип AA гена *IFNG* с.874A>T и уровень экспрессии гена *IFNG*. В качестве критерия согласия созданной модели использовался про-

цент правильной переквалификации (Concordant) и коэффициент связи Somers'D. Общая оценка согласия модели и реальных данных производилась с использованием теста Хошмера–Лемешева ($p=0,8416$). Достоверность модели была проверена путем построения кривой ROC. Площадь под кривой (AUC) составила 84,2%. Было получено следующее правило прогнозирования аллергического воспаления в развитии ХВБ:

$$\text{Concordant}=78,8\% \text{ Somers'D}=0,684$$

где P(Аллергия) – вероятность наличия аллергического фактора в развитии ХВБ, Exp – экспонен-

Рис. 1. Ассоциация полиморфизма генов *IL10* с.1082A>G (генотип GG) (А) и *IFNG* с.874A>T (генотип AA) (Б) с а-ХВБ

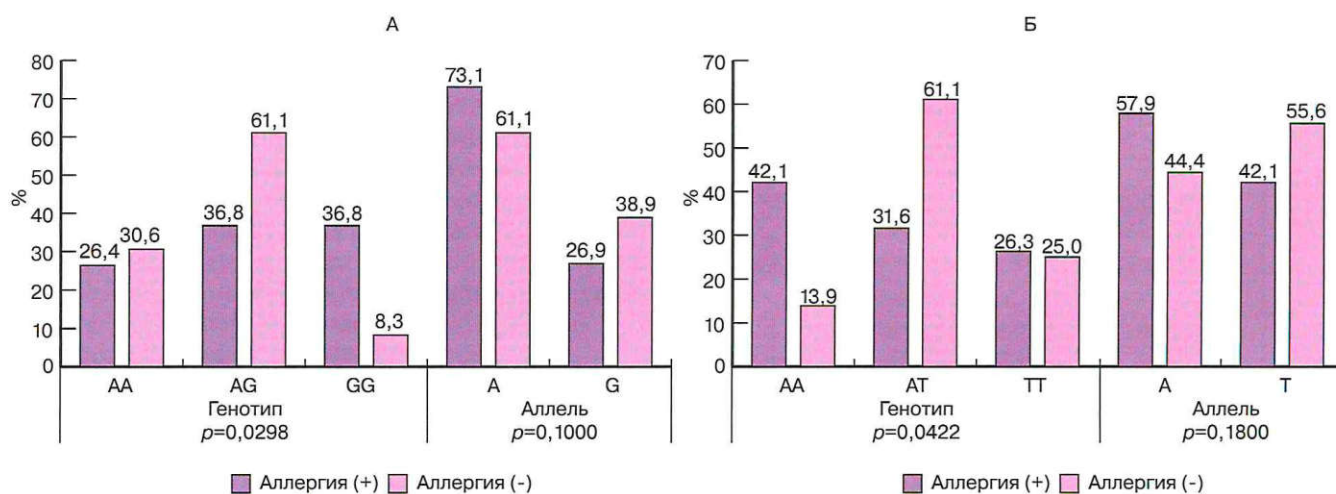


Таблица 2. Уровень экспрессии мРНК генов цитокинов в клетках соскобов слизистой влагалища у пациенток с ХВБ и в группе контроля

Экспрессия генов	Группа 1 n=55 медиана (25–75%)	Группа 2 n=46 медиана (25–75%)	Тест Манна–Уитни, p-уровень
<i>IL10</i>	0,004 (0,002–0,008)	0,001 (0,000–0,005)	0,0018
<i>IFNG</i>	0,0008 (0,0003–0,0033)	0,0004 (0,0000–0,0018)	0,0137
<i>TNFα</i>	0,297 (0,189–0,671)	0,289 (0,156–1,489)	0,9972
<i>IL4*</i>	10 (18,2%)	2 (4,3%)	0,0323*

* – Частота получения положительных результатов для *IL4*, экспрессирующегося в низких концентрациях, оценивалась как качественный показатель и представлена в виде долей (%) и p-уровня (χ^2 -тест).

Таблица 3. Ассоциация полиморфизмов генов цитокинов с а-ХВБ

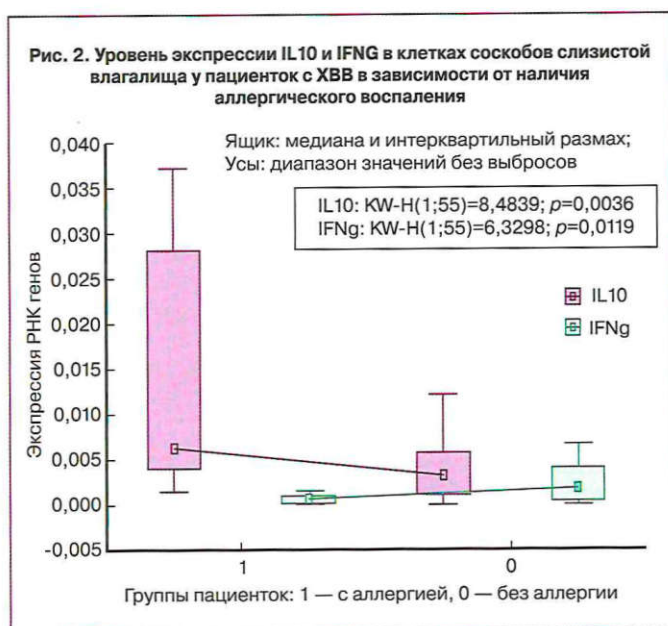
Ген	Позиция в гене	rs-номер	Аллель		Частота генотипа, %			χ^2 -тест, p-уровень	Частота аллеля		
			A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2		A1	A2	χ^2 -тест, p-уровень
<i>IL10</i>	-1082	rs1800896	A	G				0,0298 *0,0091			0,1000
					Группа 1a n=19	5 (26,4%)	7 (36,8%)		7 (36,8%)*	73,1%	
Группа 1б n=36	11 (30,6%)	22 (61,1%)	3 (8,3%)	61,1%	38,9%						
<i>IFNG</i>	+874	rs2430561	A	T				0,0422 *0,0191			0,1800
					Группа 1a n=19	8 (42,1%)*	6 (31,6%)		5 (26,3%)	57,9%	
Группа 1б n=36	5 (13,9%)	22 (61,1%)	9 (25,0%)	44,4%	55,6%						
<i>TNFα</i>	-238	rs361525	A	G				0,3006			0,9220
					Группа 1a n=19	1 (5,3%)	3 (15,8%)		15 (78,9%)	13,2%	
Группа 1б n=36	0	9 (25,0%)	27 (75,0%)	12,5%	87,5%						
<i>IL4</i>	-590	rs2243250	C	T				0,0008 *0,0012			0,1880
					Группа 1a n=19	13 (68,4%)	1 (5,3%)		5 (26,3%)*	71,1%	
Группа 1б n=36	23 (63,9%)	13 (36,1%)	0	81,9%	18,1%						

* – сравнение отдельных подгрупп.

Таблица 4. Уровень экспрессии мРНК генов цитокинов в клетках соскобов слизистой влагалища у пациенток с ХВВ в зависимости от наличия признаков аллергического воспаления

Экспрессия генов	Группа 1а n=19 медиана (25–75%)	Группа 1б n=36 медиана (25–75%)	Тест Манна–Уитни, p-уровень
IL10	0,006 (0,004–0,028)	0,003 (0,001–0,005)	0,0037
IFNG	0,0005 (0,0001–0,0009)	0,0018 (0,0005–0,0040)	0,0122
TNF α	0,259 (0,165–0,428)	0,336 (0,216–0,683)	0,2322
IL4*	1 (5,3%)	9 (25%)	0,0711

* – Частота получения положительных результатов для IL4, экспрессирующегося в низких концентрациях, оценивалась как качественный показатель и представлена в виде долей (%) и p-уровня (χ^2 -тест).



та, *IL10*_GG – генотип GG гена *IL10* с.1082A>G, *IFNG*_AA – генотип AA гена *IFNG* с.874A>T, *IFNG* – уровень экспрессии гена *IFNG* в клетках соскобов слизистой влагалища более 0,001.

Обсуждение

Рецидивирование воспалительного процесса в области гениталий может быть обусловлено наличием SNP генов цитокинов, отвечающих за развитие иммунного ответа, что, в свою очередь, приводит к изменению экспрессии генов цитокинов и нарушению баланса между ними. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов играет важную роль при хронизации воспалительного процесса. Провоспалительные цитокины обеспечивают функционирование иммунных реакций против микробных возбудителей, а противовоспалительные цитокины подавляют чрезмерную активность воспалительного процесса. Мы оценили SNP генов про- и противовоспалительных цитокинов (*IL10* с.-1082A>G, *IFNG* с.874A>T, *TNF α* с.-238A>G, и *IL4* с.-590C>T) в крови пациенток и уровень их экспрессии (*IL10*, *IFNG*, *TNF α* , *IL4*) в клетках соскобов слизистой влагалища.

IL10 является одним из основных противовоспалительных цитокинов. Основное его влияние на иммунитет заключается в подавлении синтеза

IFNG, *TNF α* , *IL8*, *IL1 β* , а также ингибировании Th1-иммунного ответа. При синтезе *IL10* снижается противоинфекционный иммунитет и инициируется хронизация процесса. Имеются данные о связи данного гена с аллергическими заболеваниями [6, 8].

IL-4 может усиливать выработку IgE и провоцировать развитие аллергических реакций и воспаления на коже и слизистых оболочках. При увеличении уровня продукции *IL-4*, происходит угнетение клеточного иммунитета, и инициация Th2-иммунного ответа, характерного для атопии. Помимо этого, *IL-4* является ингибитором синтеза *IFNG*, что свидетельствует об угнетении противоинфекционного иммунитета. Имеются данные, о связи данного гена с аллергическими заболеваниями [5, 8, 10, 11].

IFNG подавляет пролиферацию Th2-лимфоцитов. Имеются данные, что при атопических заболеваниях экспрессия *IFNG* снижается [6, 7, 11].

У пациенток с ХВВ по сравнению с контрольной группой женщин отмечалось более частое, хотя и не статистически значимое выявление генотипа CC гена *IL4* с.-590C>T, и более редкое выявление генотипа AA гена *IL10* с.1082A>G. Соответственно, в этой группе пациенток в клетках соскобов слизистой влагалища отмечалось значимое усиление экспрессии мРНК противовоспалительных цитокинов *IL4*, *IL10*, а также провоспалительного цитокина *IFNG*. Мы не получили данных о наличии SNP и изменении экспрессии гена *TNF α* у пациенток с ХВВ. Наши данные частично согласуются с данными О.В. Бурменской и соавт. (2014), которыми было определено более частое выявление аллеля А *TNF α* –238 А>G и повышение экспрессии мРНК *IFNG*, *IL10* и *TNF* у пациенток с ХВВ [13]. Логично, что при развитии воспалительной реакции на слизистых происходит активация синтеза провоспалительных цитокинов (*TNF- α* , *IL-1 β* , *IFNG*), осуществляющих защитную функцию. При этом повышение экспрессии *IL10* и *IL4* может быть обусловлено влиянием микрофлоры. Существуют данные, что микробная контаминация (в частности *S. albicans*), нарушение микрофлоры (при бактериальном вагинозе) и хронизация воспалительного процесса сопровождается повышением экспрессии *IL10* и *IL4* [14, 15].

Аллергическое воспаление в области гениталий также может быть обусловлено SNP генов цитокинов. В ряде исследований показана ассоциация полиморфизма генов цитокинов с развитием ряда аллергических заболеваний [5–11].

Воспалительный процесс при аллергии инициируется клетками Th2-типа, которые производят цитокины, необходимые для производства IgE и локальной эозинофилии [16].

В нашем исследовании у пациенток с а-ХВВ по сравнению с пациентками с ХВВ иной этиологии отмечалось в 6,4 раза более частое выявление генотипа TT гена *IL4* с.-590C>T и генотипа GG гена *IL10* с.1082A>G, а также в 4,5 раза более частое выявление генотипа AA гена *IFNG* с.874A>T. Мы предполагаем, что данные SNP приводят к изменению экспрессии соответствующих мРНК и белков. Соответственно, в клетках соскобов слизистой влагалища у пациенток с а-ХВВ отмечалось значимое увеличение экспрессии *IL10* и снижение экспрессии *IFNG*. Данных за изменение экспрессии *IL4* у этих пациенток выявлено не было.

Наши данные частично согласуются с данными других исследований. Так, А.Д. Aguilar и соавт. (2006) обнаружили значительное повышение экспрессии *IL10* и снижение экспрессии *IFNG* и не выявили значимых изменений экспрессии *IL4* у пациентов с аллергическим ринитом [9]. Авторы рассматривают это, как дисбаланс Th1 и Th2 ответа и сдвиг в сторону Th2 пути. А.С.Р. Fan и соавт. (2008) в своем исследовании определили, что у пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом аллергического генеза уровень экспрессии как *IL4*, так и *IFNG* в клетках соскобов слизистой влагалища был повышен [16].

Заключение

Для оценки суммарного воздействия выявленных SNP и, как следствие, измененной экспрессии генов цитокинов нами был проведен многофакторный анализ с созданием модели роли аллергии в развитии ХВВ. В созданной модели на вероятность развития а-ХВВ оказывали влияние SNP гена *IL10* с.1082A>G (генотип GG), SNP гена *IFNG* с.874A>T (генотип AA) и снижение экспрессии *IFNG*. Таким образом, генетическая предрасположенность к сниженной экспрессии гена *IFNG* (у носителей генотипа AA) и повышенная экспрессия гена *IL10* (у носителей генотипа GG) может являться фактором риска в развитии и поддержании аллергического воспаления гениталий.

Литература/References

1. Moraes P.S., Taketomi E.A. Allergic vulvovaginitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85(4): 253-65.
2. Sonnex C. Genital allergy. *Sex. Transm. Infect.* 2004; 80(1): 4-7.
3. Ozturk S., Caliskaner Z., Karaayvaz M., Dede M., Gulec M. Hypersensitivity to aeroallergens in patients with recurrent vulvovaginitis of undetermined etiology. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2007; 33(4): 496-500.
4. Pino-Yanes M., Corrales A., Cumplido J., Poza P., Sánchez-Machín I., Sánchez-Palacios A. et al. Assessing the validity of asthma associations

- for eight candidate genes and age at diagnosis effects. *PLoS One.* 2013; 8(9): e73157.
5. Beghé B., Barton S., Rorke S., Peng Q., Sayers I., Gaunt T. et al. Polymorphisms in the interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha chain genes confer susceptibility to asthma and atopy in a Caucasian population. *Clin. Exp. Allergy.* 2003; 33(8): 1111-7.
6. Hussein Y.M., Alzahrani S.S., Alharthi A.A., Ghonaim M.M., Alhazmi A.S., Eed E.M., Shalaby S.M. Association of serum cytokines levels, interleukin 10 -1082G/A and interferon- γ +874T/A polymorphisms with atopic asthma children from Saudi Arabia. *Cell. Immunol.* 2014; 289(1-2): 21-6.
7. Hussein Y.M., Ahmad A.S., Ibrahim M.M., El Tarhouny S.A., Shalaby S.M., Elshal A.S., El Said M. Interferon gamma gene polymorphism as a biochemical marker in Egyptian atopic patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19(4): 292-8.
8. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Синтропные гены аллергических заболеваний. *Генетика.* 2010; 46(2): 255-61. [Freydin M.B., Puzyrev V.P. Syntropic genes allergic diseases. *Genetika.* 2010; 46(2): 255-61. (in Russian)]
9. Aguilar Angeles D., Serrano Miranda E., Rojo Gutiérrez M.I., Bermejo Guevara M.A., Estrada Parra S. Th1 and Th2 lymphocytes in perennial allergic rhinitis. *Rev. Alerg. Mex.* 2006; 53(3): 85-8.
10. Wang X.H., Zhao W., Liu S.G., Feng X.P. Correlation of IL-4 and IL-13 gene polymorphisms with asthma and total serum IgE levels. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2009; 32(3): 161-4.
11. Huang H.R., Zhong Y.Q., Wu J.F. The association between IFN- γ and IL-4 genetic polymorphisms and childhood susceptibility to bronchial asthma. *Gene.* 2012; 494(1): 96-101.
12. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Донников А.Е., Дуриная Э.Р., Бирюкова А.М. Профиль экспрессии мРНК генов цитокинов в вагинальных мазках женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините и бактериальном вагинозе. *Акушерство и гинекология.* 2011; 7-2: 33-8. [Sukhikh G.T., Trofimov D.Yu., Burmenskaya O.V., Baimarova G.R., Nepsha O.S., Donnikov A.E., Durinyan E.R., Biryukova A.M. Cytokine mRNA gene expression profile in the vaginal smears of reproductive-age women with nonspecific vaginitis and bacterial vaginosis. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2011; 7-2: 33-8. (in Russian)]
13. Бурменская О.В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2014. 249с. [Burmenskaya O.V. Molecular genetic markers of the immune response during inflammatory diseases of the female reproductive system. *Diss. Moscow; 2014 249p.* (in Russian)]
14. Lilic D., Gravenor I., Robson N., Lammas D.A., Drysdale P., J.E. Calvert J.E. et al. Deregulated production of protective cytokines in response to *Candida albicans* infection in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Infection and immunity* 2003; 71(10): 5690-9.
15. Yasodhara P., Raghunath M., Sreeramulu D., Venu L., Hemalatha R., Krishna T.P. Local immunity in Indian women with bacterial vaginosis. *J. Reprod. Immunol.* 2006; 70(1): 133-41.
16. Fan S.R., Liao Q.P., Liu X.P., Liu Z.H. Vaginal allergic response in women with vulvovaginal candidiasis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008; 101(1): 27-30.

Поступила 25.09.2015

Принята в печать 02.10.2016

Received 25.09.2015

Accepted 02.10.2016

Сведения об авторах:

Павлова Алла Анатольевна, аспирант научно-поликлинического отделения ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (903) 116-99-22. E-mail: a_pavlova@orapina4.ru

Долгушина Наталья Витальевна, д.м.н., руководитель Службы научно-организационного обеспечения ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова