

УДК 616.99:612.621.31-092.6

## ВЛИЯНИЕ ВОСХОДЯЩЕЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ НА УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ У ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ И ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ ГЕНИТАЛИЙ

**Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Гуськова Н.К., Комарова Е.Ф.**

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

Методом ИФА исследовали уровень половых гормонов – эстрадиола и прогестерона, а также антител к Ig G и IgM в периферической крови больных женщин, в возрасте от 27 до 43 лет с воспалительными и пролиферативными процессами, сочетанными с хламидийной инфекцией. Показано изменение уровня половых гормонов при сочетании воспалительных и пролиферативных процессов с хламидийной инфекцией в сторону абсолютной или относительной гиперэстрогении и прогестероновой недостаточности. Отмечено, что воспалительные процессы протекают, как правило, на фоне острой хламидийной инфекции, а пролиферативные – на фоне хронической. Полученные результаты свидетельствуют о несомненной роли инфекционного агента в усугублении гормонального дисбаланса и нарушении овуляторного цикла, что может послужить пусковым механизмом для возникновения усиленной пролиферации, в том числе и злокачественного типа в органах-мишенях для половых гормонов.

**Ключевые слова:** эстрадиол, прогестерон, хламидийная инфекция, антитела к IgG и IgM

## EFFECT OF ASCENDING CHLAMYDIAL INFECTION AT LEVEL OF SEX HORMONES IN THE BLOOD OF WOMEN WITH INFLAMMATORY AND PROLIFERATIVE PROCESSES GENITALS

**Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Guskova N.K., Komarova E.F.**

*Federal State Institution «Rostov Cancer Research Institution of Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

ELISA examined the level of sex hormones – estradiol and progesterone, as well as Ig G antibody and IgM peripheral blood of female patients with concomitant chlamydial infection inflammatory and proliferative processes aged 27 to 43 years. The change in the level of sex hormones in combination of inflammatory and proliferative processes of chlamydial infection in the direction of the absolute or relative hyperestrogenii and progesterone deficiency. It is noted that inflammatory processes are usually on the background of acute chlamydial infection and proliferative – by chronic. The results show the undoubted role of the infectious agent in exacerbating hormonal imbalance and violation of the ovulatory cycle, which can serve as a trigger for the emergence of enhanced proliferation, including malignant type in target organs for sex hormones.

**Keywords:** estradiol, progesterone, Chlamydia infection, antibodies of IgG and IgM.

*Chlamydia trachomatis* обладают способностью вызывать длительную и часто субклиническую инфекцию, на фоне и при содействии которой могут развиваться различные воспалительные и пролиферативные процессы репродуктивной системы женщины. Хламидийная инфекция слизистой может с течением времени расширяться с шейки матки до эндометрия, фаллопиевых труб и яичников, вызывая нарушения овариального цикла. Заболевания, вызванные восходящей инфекцией *Chlamydia trachomatis*, включают воспаление тазовых органов, внематочную беременность и трубное бесплодие всё как результат хронического воспаления, которое вызывает фиброз и рубцевание, характеризующие хламидийную инфекцию. Хламидийная инфекция обладает тропизмом к клеткам цилиндрического эпителия слизистых оболочек [2]. У женщин *Chlamydia trachomatis* поражает апикальную поверхность поляризованных поверхностных клеток цилиндрического эпителия, тропизм которых усилен в эстроген-доминантных

эпителиальных клетках эндометрия [3]. Ранее было показано, что женщины в большей степени подвержены хламидийной инфекции в пролиферативную фазу менструального цикла, которая вследствие гормонального эффекта является основным фактором риска для роста инфекций. Также было обнаружено, что эстрогены усиливают взаимодействие хламидий с клетками и внутриклеточное развитие их включений. Повышенные уровни эстрогенов могут способствовать персистенции хламидий напрямую, облегчая их внутриклеточное развитие, или опосредованно, модулируя профиль секреции цитокинов или клеток иммунной системы. По мнению ряда исследователей, хламидиоз протекает на фоне значительных изменений овариальной функции яичников. Авторами отмечалось снижение уровня прогестерона в крови инфицированных хламидиозом женщин [4]. В то же время имеются данные о снижении уровня прогестерона в крови у млекопитающих, зараженных хламидийной инфекцией [2].

**Цель.** Изучить влияние хламидийной инфекции на уровень прогестерона и эстрадиола в крови у женщин с воспалительными и пролиферативными процессами репродуктивных органов.

#### Материалы и методы исследования

В исследование включены женщины в возрасте от 27 до 43 лет без признаков патологии периферических эндокринных желез. Обследованы 30 женщин с воспалительными процессами, 50 с доброкачественными опухолевыми процессами половых органов, и 10 – со злокачественным процессом в шейке матки, сочетанными с хламидийной инфекцией. Контролем служили женщины с аналогичными процессами без хламидиоза (30 и 50 чел. соответственно), а также здоровые женщины – 30 человек. В группе с воспалительными процессами значились: эндоцервицит, бартолинит; с доброкачественными процессами – эндоцервикоз с полипами цервикального канала, эндоцервицит с фолликулярно-мышечной гипертрофией шейки матки, гиперплазия слизистой цервикального канала и полипы шейки матки, хронический сальпингоофорит, кистозные изменения яичников. Исследования проводились в лютеиновую фазу цикла в период продукции прогестерона желтым телом.

Определение возбудителя хламидиоза осуществляли обнаружением антигена и ДНК хламидий методами ПИФ и ПЦР в мазках из цервикального канала и исследованием в крови IgG и IgM – антител к *Chlamydia trachomatis*. Концентрацию эстрадиола и прогестерона в крови определяли ИФА методом (наборы Хема, Россия). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Достовер-

ность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t- критерия Стьюдента.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований суммированы в табл. 1. При первичном инфицировании сначала появляются антитела класса IgM, затем IgG, и только потом IgA. По мере угасания иммунного ответа снижение концентрации (титра) антител каждого из классов происходит в той же последовательности. Иммунный ответ при повторном проникновении возбудителя характеризуется быстрым нарастанием титра антител IgG и IgA и практически полным отсутствием антител класса IgM. Таким образом, обнаружение высокого титра антител класса Ig M свидетельствует об острой инфекции, а установление конверсии IgG-антител при увеличении их титра в 2 и более раз – о хронической. Пограничными значениями для титров антител IgM являются 1:50, а для антител IgG – 1:100, показатели выше этих значений рассматриваются как диагностические [1].

В группе женщин с воспалительными процессами на фоне хламидиоза были обнаружены антитела к Ig M с титром > 1:300-400, при этом титр Ig G не превышал 1:100 (табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о наличии острой стадии заболевания хламидийной инфекцией.

Таблица 1

Показатели титра антител (IgG и IgM) к *Chlamydia trachomatis* в разных группах женщин (M ± m)

Группы	Ig G	Ig M
Здоровые женщины	7,33 ± 0,7	17,3 ± 1,3
Женщины воспалительный процесс + хламидиоз	87,8 ± 3,7	372,7 ± 37,2
Женщины доброкачественные новообразования + хламидиоз	389,5 ± 34,0	75,4 ± 1,8
Больные раком шейки матки с хламидиозом	367,2 ± 26,8	65,3 ± 5,2

Для женщин с доброкачественными пролиферативными процессами характерно изменение соотношения исследуемых хламидийных антител в пользу IgG-антител 1:300–400. При этом среднестатистический титр IgM-антител составил 1:75, что свидетельствует о хронической инфекции или реактивации инфекции. Аналогичная картина была обнаружена при обследовании пациенток со злокачественными пролиферативными процессами на фоне хламидиоза. Предполагается, что хламидийная инфекция может вызывать один из трёх эффектов: во-первых, она может обострять течение имеющегося заболевания, приводя к его большей

тяжести и длительности, во-вторых, она может вызвать рецидив, в-третьих, она может привести к хронизации заболевания. Кроме того, есть данные о влиянии хламидийной инфекции на возрастание риска развития рака шейки матки [5] и повышении чувствительности передачи ВИЧ у женщин [6].

У всех обследованных женщин провели анализ уровня овариальных гормонов в периферической крови. Результаты исследования показали (табл. 2), что у женщин с хроническими воспалительными процессами уровень периферического эстрадиола и прогестерона не отличался от физиологической нормы.

Таблица 2

Уровень эстрадиола и прогестерона в периферической крови у больных

Группы	Показатели	Эстрадиол (нмоль/л)	Прогестерон (нмоль/л)	Эстрадиол/прогестерон
Здоровые, $n = 30$		493,18 ± 32,0	47,3 ± 4,3	14,67 ± 1,3
Воспалительные процессы, $n = 30$		514,6 ± 42,2	46,3 ± 3,4	11,9 ± 1,1
Воспалительные процессы + хламидиоз, $n = 30$		740,5 ± 39,0 <sup>1,2</sup>	11,5 ± 1,0 <sup>1,2</sup>	65,2 ± 4,6 <sup>1,2</sup>
Доброкачественная пролиферация, $n = 50$		732,2 ± 34,0 <sup>1,2</sup>	18,5 ± 1,2 <sup>1,2</sup>	40,2 ± 2,7 <sup>1,2</sup>
Доброкачественная пролиферация + хламидиоз, $n = 54$		890,0 ± 41,0 <sup>1,2</sup>	1,51 ± 0,1 <sup>1,2,3</sup>	589,2 ± 43,7 <sup>1,2,3</sup>
РШМ + хламидиоз, $n = 55$		67,85 ± 31,15 <sup>1,2,3,4</sup>	1,125 ± 0,35 <sup>1,2,3</sup>	57,7 ± 4,43 <sup>1,2</sup>

**Примечания:**

- 1 – достоверность различий с группой здоровых женщин ( $p < 0,05-0,001$ );
- 2 – достоверность различий с группой женщин с воспалительными процессами ( $p < 0,05-0,001$ );
- 3 – достоверность различий с группой женщин с доброкачественными процессами ( $p < 0,05-0,001$ );
- 4 – достоверность различий с группой женщин с доброкачественными процессами, с хламидиозом ( $p < 0,05-0,001$ ).

Соответственно и коэффициент соотношения эстрадиола к прогестерону не претерпел изменений. Совершенно иными были показатели у пациенток, когда к хроническим воспалительным процессам добавилась хламидийная инфекция. В этом случае уровень эстрадиола возрос в 1,5 раза по сравнению с нормой и в 1,4 раза по сравнению с группой пациенток с одиночными воспалительными процессами. Концентрация прогестерона в периферической крови снизилась в 4 раза по сравнению с нормой и по сравнению с показателями у женщин с хроническим инфекционным процессом. В результате происшедших изменений гормонального статуса коэффициент соотношения эстрадиола к прогестерону возрос в 4,4 раза по сравнению с нормой и в 5,5 раз по сравнению с показателями у женщин с самостоятельными воспалительными процессами. Таким образом, в лютеиновую фазу цикла пациентки с сочетанием хламидийной инфекции и воспалительного процесса имели системную гиперэстрогению и прогестероновую недостаточность. Данный факт является достаточно настораживающим, так как подобный дисбаланс нередко обнаруживается у больных со злокачественными образованиями репродуктивной системы.

Следующим этапом исследовали уровень эстрадиола и прогестерона у больных с доброкачественным опухолевым процессом, развивающимся либо одиночно, либо синхронно с хламидийной инфекцией. У больных с доброкачественным пролиферативным процессом концентрация эстрадиола в крови оказалась повышенной в 1,5 раза, а прогестерона – снижена в 2,6 раза по сравнению с нормой. При этом уровень эстрадиола был сопоставим по сво-

им значениям с группой больных хроническими воспалениями, сочетанными с хламидиозом.

Коэффициент соотношения эстрадиола к прогестерону повысился в 2,7 раз по сравнению с нормой, демонстрируя явный дисбаланс в эстроген-прогестероновом равновесии. Сочетание хламидийной инфекции с доброкачественным пролиферативным процессом привело к повышению в периферической крови уровня эстрадиола в 1,8 раза и снижению прогестерона в 31 раз по сравнению с физиологической нормой. При этом достоверного отличия в концентрации эстрадиола между больными самостоятельным доброкачественным пролиферативным процессом и сочетанным с хламидиями не отмечено. Существенное влияние хламидийная инфекция оказала на уровень прогестерона, его снижение было в 7,6 раз интенсивнее при сочетании хронического хламидиоза и доброкачественной пролиферации. В результате коэффициент соотношения эстрогенов к прогестинам повысился в 40 раз по сравнению с нормой и в 14,7 раз по сравнению с одиночным пролиферативным процессом. Так как доброкачественная пролиферация в сочетании с хламидийной инфекцией оказала такое существенное влияние на уровень половых гормонов в крови, особенно прогестерона в лютеиновую фазу, возник интерес изучить уровень этих же гормонов в случае сочетанного развития рака шейки матки с хламидийной инфекцией. Результаты исследования показали снижение содержания эстрадиола в периферической крови в 7,3 раза по сравнению с нормой и в 13 раз по сравнению с доброкачественным процессом, сочетанным с хламидиозом. Изменение концентрации прогестерона в крови

однако имело ту же направленность, что и при доброкачественных пролиферативных процессах. Уровень гормона снизился в 42 раза по сравнению с нормой и был даже статистически достоверно в 1,3 раза ниже, чем при доброкачественном пролиферативном процессе, сочетанном с инфекционным агентом. В результате чего, несмотря на снижение абсолютных величин эстрогенов, коэффициент соотношения  $E_2/P_4$  демонстрировал гиперэстрогению за счет прогестеронового дефицита – был в 3,9 раз выше физиологически нормального соотношения, не имел отличий от показателей при воспалительных процессах, сочетанных с инфекционным агентом, и был в 10 раз ниже, чем при доброкачественном пролиферативном процессе, сочетанном с инфекцией.

Таким образом, результаты исследования показали, что в большем проценте случаев воспалительный процесс репродуктивной сферы у женщин, сочетанный с хламидийной инфекцией, протекает на фоне острой фазы инфицирования, что подтверждается высоким титром антител IgM. Для пациенток с пролиферативными процессами репродуктивных органов, как доброкачественными, так и злокачественными, напротив, характерно наличие хронического инфицирования *Chlamydia trachomatis*, что подтверждалось высоким титром антител IgG. Результаты данного исследования показали, что самостоятельный воспалительный процесс не оказывает выраженного влияния на системный уровень эстрадиола и прогестерона, сочетание же его с хламидийной инфекцией приводит к росту уровня эстрадиола и падению прогестерона. Проллиферативные процессы в самостоятельном варианте оказывают влияние на уровень эстрадиола и прогестерона, но сочетание их с хронической хламидийной инфекцией усугубляет дисбаланс за счет еще большего снижения прогестерона в лютеиновую (прогестероновую) фазу цикла. В результате таких нарушений в организме женщины происходит изменение гормонального фона в сторону гиперэстрогении с выраженной прогестероновой недостаточностью. Столь выраженное влияние хламидийной инфекции как при хроническом воспалении, так и при доброкачественной пролиферации указывает на системный характер поражения, а также на нарушение овуляторного цикла. Ряд исследователей поднимает вопрос о существенной, если не ведущей роли нарушения процессов системной регуляции в злокачественном перерождении клеток, особенно отмечая такие зоны риска, как хронические воспалительные и доброкачественные пролиферативные процессы. Данное исследование выявило несомненную роль инфекционного агента в усугублении

гормонального дисбаланса и нарушении овуляторного цикла, что может послужить пусковым механизмом для возникновения усиленной пролиферации, в том числе и злокачественного типа в органах-мишенях для половых гормонов.

#### Список литературы

1. Хламидиоз и хламидии. Современные подходы к диагностике и лечению: пособие / М.А. Башмаков, В.М. Бочкарева, В.М. Говорун, Т.М. Савичева, Т.М. Парфенова. – 2004. – URL <http://www.medicus.ru/venereology/specialist> (дата обращения 28.05.2013).
2. Хохлов А.В. Восстановление воспроизводительной функции у коров с персистентным желтым телом на фоне хламидиоза генитальной формы бионормализатором из плаценты: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Белгород, 2004. – 20 с.
3. Davis C. H., Raulston J. E. & Wyrick P. B. Protein disulfide isomerase, a component of the estrogen receptor complex, is associated with *Chlamydia trachomatis* serovar E attached to human endometrial epithelial cells // *Infection and Immunity*. – 2002. – № 70. – P. 3413–3418.
4. Keay S.D., Barlow R., Eley A., Masson G.M., Antony F.M., Jenkins J.M. The relation between immunoglobulin G antibodies to *Chlamydia trachomatis* and poor ovarian response to gonadotropin stimulation before in vitro fertilization // *Fertil Steril*. – 1998. – № 70 (2). – P. 214:8.
5. Koskela P., Anttila T., Bjorge T., Brunsvig A., Dillner J., Hakama M., Hakulinen T., Jellum E., Lehtinen M., Lenner P., Luostarinen T., Pukkala E., Saikku P. *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for invasive cervical cancer // *Int. J. Cancer*. – 2000. – № 85. – P. 35–39.
6. Plummer F.A. et al. Co-factor in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. // *J. Infect. Dis.* – 1991. – № 163. – P. 233–239.

#### References

1. Bashmakov M.A., Bochkareva V.M., Govorun V.M., Savicheva T.M., Parfenova T.M. Hlamidiozihlamidii. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju. Posobie. 2004. <http://www.medicus.ru/venereology/specialist>
2. Hohlov A.V. Vosstanovlenie vosproizvoditel'noj funktsii u korov spersistentnym zhelytm telo na fone hlamidioza genital'noj formy bionormalizatorom izplacenty. Avtoref. ... kand. biol. nauk. Belgorod 2004. 20 p.
3. Davis C.H., Raulston J.E., Wyrick P.B. Protein disulfide isomerase, a component of the estrogen receptor complex, is associated with *Chlamydia trachomatis* serovar E attached to human endometrial epithelial cells // *Infection and Immunity*. 2002. 3413–3418.
4. Keay S.D., Barlow R., Eley A., Masson G.M., Antony F.M., Jenkins J.M. The relation between immunoglobulin G antibodies to *Chlamydia trachomatis* and poor ovarian response to gonadotropin stimulation before in vitro fertilization // *Fertil Steril* 1998; 70 (2):214:8.
5. Koskela P., Anttila T., Bjorge T., Brunsvig A., Dillner J., Hakama M., Hakulinen T., Jellum E., Lehtinen M., Lenner P., Luostarinen T., Pukkala E., Saikku P. *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for invasive cervical cancer // *Int. J. Cancer* 2000. no. 85. pp. 35–39.
6. Plummer F.A. et al. Co-factor in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. // *J. Infect. Dis.* 1991. no. 163. pp. 233–239.

#### Рецензенты:

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отделения биотерапии онкологических заболеваний Института аридных зон ЮНЦ РАН, г. Ростов-на-Дону;  
Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 07.06.2013.