

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
ПРАВИТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФТИЗИОПУЛЬМОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Гусейнова**

**Фаина Махмудовна**

**НАРУШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН,  
ПЕРЕНЕСШИХ ТУБЕРКУЛЕЗ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ  
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.16 - фтизиатрия

14.01.01 - акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор  
Виноградова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук  
Гзгзян Александр Мкртичевич

Санкт-Петербург – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1	Современные представления о туберкулезе женских половых органов: патогенез, диагностика, тактика ведения больных.....	14
1.2	Характеристика репродуктивной функции при туберкулезной инфекции женских половых органов .....	20
1.3	Возможности экспериментального моделирования туберкулезной инфекции женских половых органов.....	25
1.4	Роль мезенхимальных стромальных клеток (МСК) в улучшении репаративных процессов в органах и тканях, применение в клинической медицине.....	27
Глава 2	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1	Материал и методы клинической части исследования.....	34
2.1.1	Материал клинической части исследования.....	34
2.1.2.	Методы исследования, использованные в клинической части исследования.....	38
2.1.2. 1	Клинико-anamнестический метод.....	38
2.1.2.2.	Комплексное лабораторное обследование.....	39
2.1.2.3.	Лучевые методы исследования.....	44
2.1.2.4	Эндоскопические методы обследования.....	46
2.1.2.5.	Гормональное исследование.....	47
2.1.2.6	Статистические методы анализа полученных данных.....	50
2.2	Материал и методы экспериментальной части исследования.....	51
2.2.1	Материал экспериментальной части исследования.....	51
2.2.2	Методы, использованные в экспериментальной части исследования.....	54

Глава 3	РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	68
3.1	Клинико-лабораторная характеристика обследованных женщин.....	68
3.2	Гормональное обследование и анализ овариального резерва у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения.....	80
3.2.1	Анализ овариального резерва у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения.....	82
3.3	Результаты лучевых методов обследования женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения.....	84
3.4	Анализ внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения.....	87
3.5	Эндоскопическое обследование женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения.....	88
3.6	Анализ микробиотопа цервиковагинального отделяемого и эндометрия у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения.....	96
3.7	Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения.....	98
3.8	Разработка математической модели прогнозирования туберкулеза половых органов у женщин .....	103

Глава 4.	РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ИССЛЕ- ДОВАНИЯ.....	109
4.1	Разработка способа моделирования экспериментального туберкулеза женских половых органов.....	109
4.2	Эффективность использования мезенхимальных стромаль- ных клеток костного мозга в комплексной терапии экспери- ментального туберкулеза женских половых органов .....	116
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	140
	ВЫВОДЫ .....	166
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	167
	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	168
	СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	169
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	174

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы диссертационного исследования

Бесплодие и репродуктивные потери являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем. Частота бесплодия по смешанному фактору в России составляет в среднем 8%, но в отдельных регионах страны достигает 17,5% и не имеет тенденции к снижению (Агаркова Т.А., 2013, Гаспаров А.С., 2013, Лабыгина А.В., 2013, Караушев А.Ю., 2015, Овсянникова Т.В., 2016, Абрамова В.Н., 2017, Лысенко О.В., 2017).

Особое место в развитии бесплодия занимают воспалительные процессы, в том числе туберкулез женских половых органов (Айтасова М.А., 2011, Бочарова Ю.С., 2014, Самойлова А.В., 2015, Sharma J.B., 2008). Несмотря на современные методы диагностики и лечения, снижение показателя смертности, туберкулез остается одной из главных мировых проблем. Количество заболевших туберкулезом в мире в 2016 году, по данным ВОЗ, оценивалось в 10,4 миллиона человек, из которых 6,3 миллиона - впервые выявленные случаи. Частота туберкулеза внелегочной локализации продолжает неуклонно увеличиваться (Berg S., 2015, Sama J.N., 2016), на долю туберкулеза мочеполовых органов приходится около 27% всех внелегочных локализаций (Кульчавеня Е.В., 2013, Zhang X., 2011, Shirazi M., 2015, Sinha R.J., 2017, Zachoval R., 2017, Jacek J., 2018). Туберкулезное воспаление гениталий в большинстве случаев развивается у женщин в репродуктивном возрасте (Eftekhar M., 2015), долгое время не проявляется клинически или имеет неспецифическую симптоматику. Туберкулезный сальпингит приводит к необратимым повреждениям маточных труб (Türkmen I.C., 2012, Malhotra N., 2012, Mondal S.K., 2013, Sharma J. B., 2015). Исход в трубно-перитонеальное бесплодие даже на фоне специфической полихимиотерапии наблюдается в 90-97% случаев туберкулезного поражения половых органов, в 10-15% случаев туберкулезный процесс распространяется на полость матки, вызывая развитие спаечной болезни полости матки – синдром Ашермана (Elbakraoui H., 2012, Laabadi K., 2013, Dwivedi K., 2015, Perdhana R., 2016). Процент восстановления фертильности при рубцово-спаечном процессе

маточных труб и эндометрия, по некоторым данным, составляет лишь 7,2% (Djuwantono T., 2017, Aslan G., 2018). В связи с этим, наряду со специфической полихимиотерапией, при генитальном туберкулезе используются вспомогательные методы лечения (физиотерапия, иммунотерапия), но без достаточного эффекта (Яковлева А.А., 2013, Гришин М.Н., 2015, Ширинкина А.Е., 2015). В настоящее время с целью восстановления структуры и функции поврежденных тканей во многих областях медицины активно используется клеточная терапия (Князев О.В., 2014, Сухих Г.Т., 2016, Ярыгин К.Н., 2016, Juan Xiao, 2015, Mc Guirk J.P., 2015, Nicolay N.H., 2015, Petrella F., 2015, Trohatou O., 2017). Появились сообщения о применении клеточного продукта на основе стволовых клеток при туберкулезе легких (Skrahin A., 2014, Parida S.K., 2015). В этой связи особую актуальность представляет экспериментальная разработка подходов к использованию стромальных клеток костного мозга в гинекологической практике (Сухих Г.Т., 2018, Jing Z., 2014, Zhang L., 2018; Но СН, 2018, Ling L., 2019, Zhu Z., 2019), в том числе в комплексной терапии туберкулеза половых органов.

В течение многих лет в экспериментальных исследованиях, посвященных туберкулезной инфекции (Ahmad F., 2017, Kroesen V.M., 2018, Rawat K.D., 2018) решается задача, ориентированная на формирование определенных форм туберкулезного процесса у животных (Ramos Robles B., 2018). Различные способы моделирования туберкулеза половых органов (Борима Т.В., 1964, 1968, 1971, Акаева С.А., 1970, Адинцова С.А., 1973, Блохин Н.Н., 1973, Купарадзе Ш.М., 1981, 1982), многие из которых реализовались на фоне генерализованного процесса, были проанализированы в диссертационной работе Ю.И. Рекеля (1985), который в дальнейшем предложил оригинальную модель туберкулеза маточных труб и маточных рогов у кролика. Однако в условиях этой модели ограничена принципиальная возможность анализировать показатели развития специфического воспалительного процесса в динамике и в различных индуцируемых условиях. Эти данные диктуют необходимость разработать новую ограниченную половыми органами модель туберкулезной инфекции,

позволяющую оценить в экспериментальных условиях терапевтическую эффективность мезенхимальных стромальных клеток с возможностью их дальнейшей клинической апробации и внедрения в практику.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время туберкулез женских половых органов и его осложнения остаются весьма актуальными, ввиду их высокой медицинской и социально-экономической значимости. Особенности эпидемиологии, развития туберкулезного процесса в половых органах и его клинических проявлений изучались многими авторами (Sachan R., 2012, Lobo F.D., 2013, Arakeri S.U., 2014, Gascón J., 2014, Sharma J.B., 2015, Abdelrub A.S., 2015, Shirazi M., 2015). Особое внимание уделяется использованию различных методов диагностики для выявления заболевания на ранней стадии (Thangappah R.B.P., 2011, Goel G., 2013, Khurana A., 2013, Kashyap B., 2013, Mondal S.K., 2013, Ahmadi F., 2014, Bhanothu V., 2014, Shrivastava G., 2014, Shah H.U., 2015, Farrokh D., 2015, Lee J.Y., 2015). Однако, количество работ, в которых проводилась бы комплексная оценка репродуктивной функции у женщин, перенесших генитальный туберкулез, невелико. В анализируемой литературе отсутствуют данные об использовании новых методов патогенетической терапии, улучшающих репарацию и восстановление фертильности при генитальном туберкулезе. Все вышеизложенное послужило основанием для настоящего исследования и определило его актуальность и цель.

**Цель исследования:** снижение рисков нарушения фертильности у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и разработка способа восстановительной терапии при рубцово-спаечном процессе маточных труб с использования мезенхимальных стромальных клеток костного мозга.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить информативность клинико-anamnestических, клинико-лабораторных показателей и результатов инструментальных методов обследования,

характеризующих последствия туберкулезной инфекции половых органов у женщин.

2. Изучить параметры, определяющие овариальный резерв, у женщин, эффективно завершивших курс специфической полихимиотерапии по поводу туберкулеза половых органов.

3. Разработать математическую модель вероятности развития туберкулезной инфекции половых органов у женщин из группы риска на основе параметров, характеризующих состояние органов репродуктивной системы, у женщин, перенесших генитальный туберкулез.

4. Изучить влияние мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК) в сочетании с противотуберкулезными препаратами на течение экспериментальной туберкулезной инфекции половых органов и на структурно-функциональную характеристику маточных труб модельных животных.

### **Научная новизна**

Впервые:

- на основе системного анализа определена структура и особенности нарушения репродуктивной функции у женщин, эффективно завершивших курс специфической полихимиотерапии по поводу туберкулеза половых органов, а именно: определены эндокринные, морфофункциональные, иммуногистохимические изменения, приводящие к нарушению репродуктивной функции;
- проведена интегральная оценка показателей овариального резерва у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов;
- выделены морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические показатели, характеризующие состояние эндометрия у женщин, перенесших туберкулез половых органов и получивших специфическую полихимиотерапию;
- представлена характеристика видового состава ассоциации микроорганизмов в полости матки и цервикальном отделяемом у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов;



- разработаны методические подходы к моделированию туберкулезной инфекции женских половых органов в эксперименте на кроликах (патент на изобретение №2600926);

- в условиях разработанной модели изолированной туберкулезной инфекции женских половых органов у кроликов определена терапевтическая эффективность мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, обеспечивающая в сочетании с комплексной специфической полихимиотерапией возможность репаративного ремоделирования поврежденных тканей.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Определены структурно-функциональные особенности, формирующие нарушение репродуктивной функции у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, а именно, нормогонадотропная недостаточность яичников, спаечная болезнь органов малого таза и необратимый рубцово-спаечный процесс маточных труб, приводящий к их окклюзии, снижение овариального резерва, риск нарушения имплантационной способности эндометрия (хронический эндометрит, спаечная болезнь полости матки, нарушение рецептивности эндометрия).

Создана математическая модель, позволяющая с высокой достоверностью прогнозировать развитие туберкулезной инфекции половых органов у женщин на основе совокупности показателей нарушения менструального цикла, результатов гистеросальпингографии и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Частота истинно-отрицательного прогностического результата представленной модели (90,5%), частота истинно-положительного результата (63,5%) и общая точность прогноза (81,5%) предложенного метода определяют целесообразность его использования, имея в виду показания для углубленного обследования женщин из группы риска.

Предложен комплекс обследований женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, характеризующий состояние и резервные возможности репродуктивной системы.

Определены анатомические, гормональные и молекулярно-биологические особенности нарушения репродуктивной функции у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, которые позволяют в дальнейшем оптимизировать сроки и подходы к планированию беременности, персонализированной прегравидарной подготовке к спонтанной беременности и в циклах ВРТ, выбору методов преодоления бесплодия.

Созданный способ моделирования туберкулеза половых органов позволяет осуществлять прижизненный мониторинг и оценивать тяжесть течения специфического воспалительного процесса от момента заражения до эвтаназии у конкретного животного, включенного в исследование, а также разрабатывать тактику восстановительного лечения на разных этапах развития заболевания.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение общенаучных методов познания (сравнение и аналогия, абстрагирование). Методы исследования выбирались исходя из постановки решаемых задач, с учетом особенностей исследуемых объектов (женщины, не имеющие туберкулезную инфекцию в анамнезе, а также на момент исследования и женщины с туберкулезным поражением гениталий после специфической полихимиотерапии). В работе использована совокупность методов: клинико-anamnestический, клинико-лабораторный, микробиологический, молекулярно-генетический (ПЦР); оценка гормональной функции яичников; иммунологический, инструментальные и лучевые методы (магнитно-резонансная томография, УЗИ органов малого таза, гистеросальпингография), эндоскопические (лапароскопия, гистероскопия); гистологические и иммуногистохимические исследования биоптатов эндометрия, математико-статистические методы анализа полученных результатов. Оценка эффективности мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в составе комплексной терапии туберкулезной инфекции выполнена на разработанной модели туберкулеза женских половых органов (патент на изобретение №2600926) с

использованием биометрических, биохимических, гематологических, иммунологических и гистологических методов исследования.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Последствиями перенесенного туберкулеза женских половых органов являются: нормогонадотропная недостаточность яичников, хронический эндометрит с высокой цитотоксической активностью натуральных киллерных клеток, спаечная болезнь органов малого таза и полости матки. Эндоскопические методы исследования с интраоперационной оценкой проходимости маточных труб обладают высокой информативностью и являются адекватными для интегральной оценки состояния органов репродуктивной системы у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов.
2. Овариальный резерв у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, характеризуется достоверным снижением уровня антимюллеровского гормона в периферической крови ( $p < 0,05$ ).
3. Применение математической модели комплексной оценки клинического, лучевого и иммунологического обследования, основанной на логистическом регрессионном анализе, позволяет с высоким уровнем значимости провести прогностическую оценку риска развития туберкулезной инфекции половых органов у женщин из группы риска.
4. У экспериментальных животных возможно создание изолированной модели туберкулеза женских половых органов, позволяющей изучать процесс развития специфической инфекции гениталий и разрабатывать новые технологии лечения. Применение мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в комплексе с противотуберкулезными препаратами сдерживает раннее фиброзирование и деформацию ампулярного отдела маточных труб.

## **Степень достоверности и апробация результатов работы**

В ходе выполнения диссертационного исследования применен комплекс современных методов сбора и обработки первичной информации, формирования пула репрезентативных выборок с созданием массива данных. Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций обеспечены применением адекватных статистических методов анализа полученных результатов.

**Результаты исследования** внедрены в практику работы отделения туберкулезного для больных урогенитальным туберкулезом № 9 и в научно-исследовательский процесс по направлению "Экспериментальный туберкулез и инновационные технологии" ФГБУ "СПб НИИФ" Минздрава России, в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» и СПб ГБУЗ "Городской противотуберкулезный диспансер», а также в практику преподавания на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета СПб ГУ.

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 4 статьи – в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, получен патент на изобретение RUS "Способ моделирования туберкулеза женских половых органов" (№ 2600926/27.10.2016).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических мероприятиях различного уровня, в том числе на XVIII и XIX Международных медико-биологических конференциях молодых исследователей (Санкт-Петербург, 2015; 2016); на XI Международной конференции "Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии" (Судак, 2015); на IV, V, VI, VII конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (Санкт-Петербург, 2015, 2016, 2017, 2018); на VI Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов и

клинических испытаний медицинских изделий» (Санкт-Петербург, 2018); на 18 Международном Конгрессе по гинекологической эндокринологии (Флоренция, Италия, 2018); на конференции молодых репродуктологов «Искусство ART» (Санкт-Петербург, 2018); на заседании Ученого совета ФГБУ "СПб НИИФ" Минздрава России (Санкт-Петербург, 04.06.2019).

**Личный вклад автора в исследование.** Участие автора выразилось в определении идеи работы, основанной на анализе отечественной и зарубежной литературы, и разработке дизайна исследования. Автор непосредственно принимала участие в обследовании, ведении и лечении пациентов с туберкулезом женских половых органов, вошедших в материал диссертационного исследования, выполнении экспериментальных исследований. Лично автором проведен анализ и обобщение клинического и экспериментального материала, статистическая обработка полученных данных.

**Структура и объем диссертации.** Представленная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 231 странице, содержит 48 таблиц, иллюстрирована 42 рисунками. Список литературы включает 120 отечественных и 292 зарубежных источника.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные представления о туберкулезе женских половых органов: патогенез, диагностика, тактика ведения больных

Туберкулез остается одной из главных проблем современного здравоохранения и является важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире (WHO, 2016, WHO, 2017, Aslan G., 2018). Особое место в его структуре занимает поражение женских половых органов, так как в настоящее время вопрос сохранения репродуктивного здоровья населения приобретает особую социальную значимость (Нигматулина Г.Г., 2011, Сухих Г.Т., 2011, Гончарова Н.Н., 2013, Назаренко Т.А., 2014, Киселевич М.Ф., 2017, Янгузарова Е.Р., 2017). Встречаемость генитального туберкулеза в женской популяции составляет 1-2% (Seshadri Lakshmi, 2012). Однако, генитальный туберкулез зачастую протекает бессимптомно и истинное количество больных остается неизвестным.

Заболевание в 80% случаев развивается у женщин репродуктивного возраста (Грабарник А.Е., 2011, Яковлева А.А., 2014, Croche J.R., 2011, Kulshrestha V., 2011, Aboulfalah A., 2012, Sharma N., 2012, Alhakeem M., 2013, Eftekhar M., 2015). Наиболее частое поражение генитальным туберкулезом женщин данной возрастной группы считают возможным объяснить определенной зависимостью от гормональных влияний (Alhakeem M., 2013). Удельный вес специфического поражения половых органов в группе женщин с бесплодием в некоторых странах может достигать 10-25% (таблица 1) (Каюкова С.И., 2011, Жученко О.Г., 2013, Rajamaheshwari N., 2009, Scrimin F., 2010, Saraswat P., 2010, Khanna A., 2011, Eftekhar M., 2015, Aslan G., 2018).

Таблица 1 - Частота генитального туберкулеза среди женщин, страдающих бесплодием, по данным некоторых исследователей.

Автор публикации, страна, год	Количество больных, включенных в исследование	Частота генитального туберкулеза (%)	Частота наступления беременности (%), после проведенной ПХТ
Shahzad, Pakistan, 2012	150	20%	-
Abdelrub et al., Yemen, 2015	682	6,9% 31,1% среди женщин с туберкулезным фактором бесплодия	12,8%
Ali Eryani, Yemen, 2015	151	31,1%	-

Туберкулез женских гениталий характеризуется разнообразием клинической картины от бессимптомного течения заболевания до состояния «острый живот». Основными симптомами генитального туберкулеза являются: нарушение менструального цикла по типу олигоменореи или вторичной аменореи, гипоменорея, первичное и вторичное бесплодие, синдром хронической тазовой боли, диспареуния, дисменорея, невынашивание беременности (преждевременные роды, самопроизвольный аборт), а также неспецифические интоксикационные симптомы: повышение температуры тела до субфебрильных значений, слабость, потливость, быстрая утомляемость, потеря веса и другие (Олейник А.Н., 2010, Абашидзе А.А., 2013, Яковлева А.А., 2014, Tiwari P., 2010, Crouchet J.R., 2011, Kulshrestha Vidushi, 2011, Abderrahim A., 2012, Sughra Shahzad, 2012, Abdel Aziem A., 2012, Nanjappa V., 2012, Afzali N., 2013, Bhupesh K. Goyal, 2014, Xiaoqing Liu, 2016, Gupta B., 2016, Sharma J.B., 2016, Djuwantono T., 2017, Grace G.A., 2017, Abreu N., 2018). Бесплодие является достаточно характерным для туберкулеза гениталий симптомом и встречается у 60-95% больных, многие исследователи отмечают значительное преобладание первичного бесплодия (85-90%) над вторичным (10-15%) (Кульчавеня Е.В., 2010,

Колесникова Л.И., 2014, Захарова О.В., 2016, Камаева И.А., 2016, Sharma J.B., 2011, Sughra S., 2012, Bhanothu V., 2014).

Генитальный туберкулез практически всегда возникает вследствие гематогенной, чаще первичной диссеминации возбудителя из легочного (90%) или абдоминального (10%) очага инфекции (Simpson WL Jr, 2006, Neonakis IK, 2011, Caliscan E., 2014, Kumar S., 2015, Padberg I., 2015, Gautam Swati, 2017, Sharma J.B., 2017). Однако возможно развитие внелегочного туберкулеза и при отсутствии специфических изменений в легких (Левашев Ю.Н., 2008, Перельман М.И., 2010, Король О.И., 2010). Так, описывается лимфогенный и контактный путь заражения при туберкулезном поражении кишечника или брюшины (Ulusoy A.N., 2010, Umoh A.V., 2011, Akbulut S., 2011, Neonakis I.K., 2011). В литературе появились сообщения о случаях заболевания у женщин при половом контакте с больным туберкулезным эпидидимитом (Kimura M., 2018). На ранней стадии развития генитального туберкулеза макроскопические изменения в половых органах могут отсутствовать, наблюдается экссудация и пролиферация тканевых элементов. При прогрессировании воспалительного процесса обнаруживаются изъязвления, казеозный некроз, геморрагии, что в завершающей стадии приводит к рубцеванию и адгезиогенезу. В связи с несвоевременной диагностикой, из-за отсутствия патогномичных симптомов и олигобациллярности генитальный туберкулез нередко приводит к тяжелым, зачастую необратимым нарушениями менструальной и репродуктивной функции женского организма на фоне выраженного склеротического процесса (Трифорова Н. Ю., 2009, Güngördük K., 2007, Sharma J.B., 2008, Akbulut S., 2011).

Поскольку для туберкулеза женских гениталий наиболее характерен нисходящий путь распространения инфекции, то в 90% -100% развивается двустороннее симметричное поражение маточных труб - туберкулезный сальпингит (Malhotra H., 2012, Sharma J.B., 2015, Xiaoqing Liu, 2016). При этом наиболее выраженные изменения отмечаются в ампулярных отделах маточных труб, что связывают с особенностью регионарного кровообращения - замедление



тока крови в анастомозах маточной и яичниковой артерий, способствующее «оседанию» микобактерий туберкулеза (Thankam Varma R. T., 2008). Поражение носит последовательно продуктивный, инфильтративный, казеозный и, наконец, рубцово-спаечный характер. Специфический патологический процесс распространяется в полость матки в 50% -80% случаев (Shahzad S., 2012, Santosh M. K., 2013, Sharma J.V., 2015, Sharma J.V., 2016), где развивается туберкулезный эндометрит, характеризующийся образованием гранулем, изъязвлением, что в дальнейшем может приводить к повреждению базального слоя эндометрия, образованию синехий и формированию полной или частичной облитерации полости матки. У женщин в постменопаузе развитие туберкулезного эндометрита может проявляться появлением кровянистых выделений из половых путей (Júlio C., 2010, Neonakis I.K., 2011). Поражение миометрия наблюдается в 2,5% случаев. (Qureshi R.N., 2001, Vanu J., 2009, Kumar S., 2015). Брюшина малого таза вовлекается в патологический процесс в 4- 9% случаев (Олейник А.Н., 2003, Piura V., 2003). Различают несколько форм туберкулезного поражения брюшины: влажный тип с асцитической жидкостью, сухой тип с перитонеальными спайками и фиброзный тип с утолщением большого сальника и локализованным асцитом (Sharda A., 2018). Туберкулезное поражение брюшины малого таза может сопровождаться повышением уровня онкомаркера СА-125 в периферической крови, а так же иметь сходную симптоматику со злокачественными опухолями яичников (Kaya M., 2011, Hasanzadeh M., 2014, Di Giovanni S.E., 2016, Yates J.A., 2017, Macháčková H., 2017, Gökten D.V., 2018). Генитальный туберкулез и специфическое поражение брюшины зачастую ассоциированы с формированием обширного спаечного процесса в брюшной полости, а также с синдромом Фитц-Хью-Куртиса, который характеризуется перигепатитом и образованием фибринозных сращений (Квициане К.Д, 2010, Лещенко А.Ю., 2017, Gupta N., 2008, Socolov D., 2010, Naram V., 2015, Coremans L., 2018). Яичники вовлекаются в туберкулезный процесс в 10-30% процентах случаев непосредственно с зараженных органов малого таза (маточных труб, брюшины, лимфатических узлов), либо гематогенным путем, что проявляется образованием туберкулезных

бугорков, спаек, утолщением капсулы яичника (Singh N., 2008, Sachan R., 2012, Hasanzadeh M., 2014, Martingano D., 2018). На долю таких редких форм инфекции как туберкулезный цервицит и вагинит приходится около 1-1,5 %. При туберкулезном поражении шейки матки отмечаются посткоитальные кровянистые выделения из половых путей, бели, что имеет сходную симптоматику со злокачественным поражением шейки матки (Mukerji S. et al., 2013). Туберкулез шейки матки может иметь пролиферативную или язвенную форму. Туберкулез вульвы встречается с частотой 0,2% от всех случаев специфического поражения гениталий, описаны случаи выявляемости этого заболевания в возрастной группе от 7 месяцев до 85 лет. Туберкулезное поражение вульвы обычно представляет собой язву в области наружных половых органов или, в редких случаях, проявляется отеком и слоновостью вульвы. (Kela M., 2008, ВОЗ, 2009, Tiwari P., 2010, Nanjappa V., 2012, Keshavarzi F., 2012, Alhakeem M., 2013, Barmon D., 2013, Elkattan E., 2014, Surekha U., 2014, Sharma N., 2016).

В диагностике туберкулезного поражения женских половых органов используется широкий арсенал инвазивных и неинвазивных методов обследования (Кошечкин В.А., 2007, Король О.И., 2010, Яковлева А.А., 2011, Дубинская Е.Д., 2012, Мордык А.В., 2013, Скрыгина Е.М., 2013, Возякова Т.Р., 2014, Белян Ж.Е., 2017, Калуженина А.А., 2018, Qin D., 2007, Verhoeve H.R., 2011, Sharma J.B., 2011, Akbulut S., 2011, Bhanothu V., 2014, Farrokh D., 2015, Limada Rocha E., 2015, Nalini Mahajan, 2016, Namani S., 2017). Данные методы обладают различной специфичностью и чувствительностью. Культуральный метод исследования при окраске по Цилю-Нельсену позволяет определить наличие МБТ лишь в 2%-12%, так как необходимо присутствие более  $10^5$  микобактерий/ мл в образце для положительного результата (Eftekhar M., 2015). Система ВАСТЕС 460, ВАСТЕС MGIT 960 позволяет обнаружить возбудитель в 15% случаев (Jindal L., 2018). Выявление ДНК микобактерий туберкулеза методом полимеразной цепной реакции позволяет увеличить чувствительность диагностики до 85% и тем самым повысить ее качество (Богданова Е. В., 2012, Vachiiska E., 2012, Sachan R., 2013, Sankar M., 2013, Shrivastava G., 2014, Paine SK., 2018). В исследовании

A.G. Radhika (2016), проведенном среди 90 женщин, имеющих жалобы на бесплодие, хронические тазовые боли и нарушение менструального цикла, генитальный туберкулез обнаруживался в 44,4%, положительная ПЦР была выявлена у 53,3% обследованных, чувствительность данного метода составила 62,5%, а специфичность – 54%. В настоящее время находит клиническое применение внутрикожная диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, представляющая собой рекомбинантный белок CFP-10- ESAT-6, продуцируемый *Escherichia coli* + (Моисеева Н.Н., 2015, Слогодская Л.В., 2017). Данный метод основан на выявлении реакции гиперчувствительности замедленного типа у больных туберкулезной инфекцией. Иммунологические методы исследования, основанные на выявлении интерферона  $\gamma$ , обладают специфичностью 51% - 76%, чувствительностью 84% - 94% (Cho ОН, 2011, Xiaoping L., 2016). Гистеросальпингография позволяет выявить характерные изменения в маточных трубах практически на всех стадиях развития специфического процесса (Ahmadi F., 2014, Shah H. U., 2015). Важная роль принадлежит лапароскопии и гистероскопии, при которых осуществляется визуальный осмотр брюшной полости и полости матки на предмет выявления патогномичных признаков туберкулеза с возможностью забора материала для ПЦР-диагностики, бактериологического и гистологического исследования, а также выполнения хирургического этапа лечения (Подзолкова Н.М., 2009, Кульчавеня Е.В., 2010, Anurama B., 2010, Khanna A., 2011, Thangappah R.V., 2011, Akbulut S., 2011, Rajaram S., 2016, Sharma J.V., 2017, Arvind S., 2019).

Химиотерапия является основным компонентом лечения генитального туберкулеза и заключается в применении лекарственных препаратов, подавляющих размножение микобактерий туберкулеза (бактериостатический эффект) или уничтожающих их (бактерицидный эффект). В отношении больных внелегочным туберкулезом, в том числе генитальным, предлагаются усредненные стандартные схемы химиотерапии (Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 N 109 ред. от 29.10.2009). Однако, полихимиотерапия, позволяя добиться полной

элиминации возбудителя без применения дополнительного адекватного патогенетического лечения, неэффективна в отношении восстановления менструальной и репродуктивной функции более чем в половине случаев (Кульчавеня Е.В., 2010).

## **1.2 Характеристика репродуктивной функции при туберкулезной инфекции женских половых органов**

Туберкулез женских половых органов может приводить к необратимым нарушениям фертильности у женщин репродуктивного возраста. После проведенного комплексного лечения туберкулеза гениталий, восстановление репродуктивной функции отмечается только у 19-30 % больных (Яковлева А.А., 2012, 2014, Варна N., 2005, Khanna A., 2011, Vidushi Kulshrestha, 2011, Ghosh K., 2011). В исследовании, выполненном Yue J., 2018, проведенная специфическая полихимиотерапия не оказывала положительного влияния на частоту наступления беременности среди женщин, перенесших туберкулез половых органов (Yue J., 2018). Однако, по данным некоторых отечественных и зарубежных авторов, наступление спонтанной беременности наблюдается крайне редко (Кульчавеня Е.В., 2010, Abderrahim Aboulfalah, 2011). Частота рождения доношенных детей после перенесенной специфической инфекции половых органов составляет от 7 до 30 % (Ghosh K., 2011). По данным некоторых зарубежных авторов это процент не превышает 1-2% (Kulshrestha V., 2011).

В настоящее время нередко основным методом реализации репродуктивной функции у женщин, перенесших генитальный туберкулез, остается применение методов вспомогательных репродуктивных технологий (Kulshrestha V., 2011). Однако латентно протекающий туберкулез женских половых органов может приводить к повторным «необъяснимым» неудачам и в циклах ЭКО (Соцкий П.О., 2018, Dam P., 2006). При проведении стимуляции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин, перенесших генитальный туберкулез и специфическую полихимиотерапию, отмечен сниженный ответ яичников на вводимые препараты, что считают

возможным объяснить исходным низким показателем овариального резерва (Malhotra N., 2011, Jirge P. R. , 2018).

Причины нарушения фертильности при генитальном туберкулезе можно разделить в зависимости от локализации поражения на следующие:

### 1. Трубно-перитонеальный фактор

В маточных трубах развиваются процессы рубцевания и склерозирования слизистой оболочки, и, как следствие, необратимая облитерация их просвета. Восстановление проходимости маточных труб наблюдается лишь у 12,6–50 % больных (Колачевская Е.Н, 1996, А. Ali Aleryani, 2015). Повреждение цилиарного эпителия и нарушение транспорта оплодотворенной яйцеклетки в полость матки влечет за собой увеличение процента наступления трубной беременности. Частота эктопической беременности может достигать 3-16% после перенесенного туберкулезного сальпингита (Яковлева А.А., 2014, Ghosh K., 2011, Banerjee A., 2012, Sharma J.V., 2014, Doblado R. F., 2014). В большинстве наблюдений регистрируют формирование перитубарных спаек и тубоовариальных образований. Формирование сактосальпинксов, оказывающих крайне неблагоприятное влияние на имплантацию эмбриона и овариальную функцию, определяется в 46% случаев (Chakravarty BN, 2010, Malhotra N., 2014). Процент наступления беременности в циклах ЭКО на перенос у женщин, имеющих односторонний или двусторонний гидросальпинкс значительно ниже общепопуляционного: 24% и 12%, соответственно. Некоторыми авторами отмечено увеличение процента наступления беременности в циклах ВРТ у женщин, перенесших генитальный туберкулез после предварительно проведенной сальпингэктомии (Kulshrestha V., 2011, Caliskan E., 2014, Sharma J.V., 2015)

### 2. Факторы, связанные с нарушением функции яичников

Повреждение овариальной ткани имеет как прямой, при туберкулезном оофорите, так и опосредованный характер в связи с токсическим влиянием *M. tuberculosis* на яичники. При генитальном туберкулезе протекающее в половых

органах специфическое воспаление способствует высвобождению провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-12 ФНО и другие) (Sharma J.B., 2015, 2016) и ростовых факторов в фолликулярную жидкость, подавляя развитие ооцитов и процесс овуляции. При оценке овариального резерва (АМГ, ФСГ, объем яичниковой ткани, количество антральных фолликулов) установлено значимое снижение данных показателей по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста (Каюкова С.И., 2011, Mondal S.K., 2009, Chakravarty V.N., 2010, Samanta J., 2010, Sharma J.B., 2016). В то же время приводятся данные об увеличении уровня АМГ после проведенной полихимиотерапии. Отмечен и возможный антигонадотропный эффект микобактерии туберкулеза, что позволяет объяснить потребность в увеличении дозы гонадотропинов, необходимых для проведения стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО. МБТ ингибируют также базальную продукцию прогестерона и подавляют стимулирующее влияние hCG на желтое тело, тем самым вызывая недостаточность лютеиновой фазы, неудачи имплантации, низкий процент наступления беременности и высокий процент репродуктивных потерь. Гормональный статус женщин с генитальным туберкулезом характеризуется повышенным базальным уровнем ФСГ на 3 день менструального цикла и значительным снижением предовуляторного пика эстрадиола (Chakravarty V.N., 2010, Sharma J.B., 2015, Sharma J.B., 2016). Еще одной причиной нарушения фертильности при генитальном туберкулезе является снижение качества эмбрионов, возможно ввиду развивающегося поствоспалительного дефекта ооцитов (Chakravarty V.N., 2010, Sharma J.B., 2015, Sharma J.B., 2016). Нельзя исключить и отрицательное влияние на овариальную функцию гемодинамических нарушений в бассейне маточной артерии, ассоциированных с формированием тубоовариальных образований и перивариальных спаек.

### 3. Повреждение эндометрия

Эндометрий является многокомпонентной, сложноорганизованной системой, включающей покровный и железистый эпителий, строму, кровеносные

сосуды, основное вещество. Эндометрий подвержен закономерным циклическим изменениям (биохимическим, морфологическим и структурным) в ответ на гормональные сигналы. В эндометрии обнаруживается большое количество иммунокомпетентных клеток, которые представлены моноцитами / макрофагами (CD14+), NK-клетками (CD56+, CD16+) нейтрофилами, лейкоцитами (CD45) и иммуноглобулин-продуцирующими клетками. Среди субпопуляций лимфоцитов выделяют: CD-138 –плазматические клетки, CD3+ - Т-лимфоциты, CD4+ - Т-хелперы, CD 8+ - Т-супрессоры, CD20+ - В-лимфоциты. Количество CD20+ и CD138+ в эндометрии незначительно, но изменяется в течение менструального цикла (Базина М.И., 2013). В последнее время активно дискутируется вопрос прогностического значения показателя иммунного дисбаланса, в частности, соотношения и количества CD16 + и CD56+ клеток в эндометрии, в приложении к успеху имплантации, эти данные многочисленны, но весьма противоречивы (Seshadri S., 2013, Arck P.C., 2013, Kofod L., 2017, Ratsep M.T., 2015, Fukui A., 2017).

Общепризнанным методом диагностики выявления хронического воспаления в полости матки наряду с эндоскопическим (гистероскопия) и микробиологическим исследованием является морфологический и иммуногистохимический, позволяющий определять наличие в эндометрии плазматических клеток (Kitaya K., 2015, 2018).

Среди морфологических признаков хронического воспаления в полости матки учитываются следующие: наличие в эндометрии воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов и плазматических клеток, расположенных диффузно или образующих очаги как в функциональном слое эндометрия, что наиболее часто, так и в базальном слое; очаговый или диффузный фиброз стромы; склероз спиральных артерий с формированием клубков спиральных артерий, дистрофические изменения в эндометрии (Базина М.И., 2013). При хроническом воспалении в эндометрии,

отмечаются особенности распределения экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в стромальном компоненте (Толибова Г. Х., 2015).

На фоне специфического воспаления в эндометрии происходит выработка провоспалительных цитокинов и факторов роста (ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), образование антител к эндометриальной ткани, увеличение количества и активация натуральных киллерных клеток, активация Т-хелперного пути 1, нарушение васкуляризации, выработка и активация антифосфолипидных антител, что влечет за собой гиперкоагуляцию и тромбообразование. Отмечено нарушение рецептивности эндометрия и развитие эндометриальной дисфункции в период окна имплантации с исходом в бесплодие и невынашивание беременности. Даже при полной элиминации специфического возбудителя из полости матки в большинстве случаев отмечается переход острого воспаления в хронический неспецифический эндометрит. Хронический эндометрит зачастую протекает без каких-либо клинических проявлений, либо сопровождается аномальными маточными кровотечениями, лимфореей (Moreno I., 2018), а также может манифестировать повторные репродуктивные потери как в естественном цикле, так и при использовании методов ВРТ (Kitaya K., 2015, Bouet P.E., 2015). Среди женщин, страдающих бесплодием, частота хронического эндометрита составляет 2,8 – 39% (Kasius J.C., 2011, 2012), но может достигать 60-66% в клинических наблюдениях при повторных необъяснимых потерях спонтанной беременности и неудачных попытках ЭКО (Cicinelli E., 2014, 2015, 2017). К сожалению, известно, что при вовлечении базального слоя эндометрия в казеозный и фиброзоказеозный процесс происходит снижение и нарушение субэндометриального кровотока, а при самых неблагоприятных обстоятельствах - атрофия эндометрия и формирование синехий. В таком случае даже после проведения адгезиолизиса, суррогатное материнство представляется приоритетной стратегией для преодоления бесплодия (Bukulmez O., 1999).



Данные обстоятельства диктуют необходимость поиска новых подходов к оптимизации лечения туберкулеза женских половых органов и последствий перенесенной специфической инфекции.

### **1.3. Возможности экспериментального моделирования туберкулезной инфекции женских половых органов**

В настоящее время ведется поиск и изучение новых методов патогенетической терапии, которые в сочетании со специфической противотуберкулезной химиотерапией будут способствовать улучшению репаративных процессов, протекающих в эндометрии и маточных трубах, в том числе, и на моделях с использованием лабораторных животных, что позволит сделать важный шаг в улучшении отдаленных результатов лечения. Модели на кроликах, мышах, свиньях и других лабораторных животных используются в исследованиях, посвященных туберкулезу различной локализации в течение многих лет (Gupta U.D., 2005, Bini E., 2015, Walter K., 2015, Buddle B.M., 2016, Sukhikh G.T., 2016). Еще в начале прошлого века многие отечественные исследователи предлагали свои способы моделирования туберкулеза гениталий: используя восходящий путь распространения инфекции, при котором изменения затрагивали в основном лимфатические узлы (Доброклонский В.И., 1895, Попов И.М., 1898), а также гематогенный, лимфогенный, контактный (Горизонтов Н.И., 1909). Тогда же появились первые исследования, показавшие возможную гормональную зависимость развития туберкулеза половых органов (Siems H., 1954). По мнению В. Swedberg (1951), большие дозы эстрогенов вызывают ускорение процесса развития туберкулеза половых органов с уменьшением времени выживаемости животных. Особое внимание было уделено анализу восходящего пути инфицирования женских половых органов, так как именно это положение, по аналогии с особенностями развития гонорейной инфекции, было основным в представлениях о патогенезе генитального туберкулеза у некоторых ведущих гинекологов того периода. Однако, из полученных результатов стало ясно, что при влагалищном инфицировании животных преимущественной

локализацией туберкулеза оказывались не половые органы, а легкие и другие внутренние органы, поражение которых вызывало гибель животных в ранние сроки эксперимента. В дальнейшем многими исследователями была поставлена задача разработать экспериментальную модель изолированного туберкулезного поражения органов и систем (Акаева С.А., 1970, Блохин Н.Н., 1973, Адинцова С.А., 1973, Купарадзе Ш.М., 1981, 1982). В эксперименте воспроизводил туберкулез женских гениталий Т.В. Борима (1964, 1968, 1971). По мнению автора, при заражении животных путем введения культуры микобактерий туберкулеза в полость маточных рогов, необходимым условием для развития туберкулезного процесса является двустороннее лигирование маточных рогов, без которого туберкулезного поражения внутренних половых органов получить не удавалось. Кроме того, Т.В. Борима считает, что при использовании гематогенного способа инфицирования, воздействуя на половую сферу животных фолликулином, адреналином, лидазой, а также после неспецифической сенсibilизации с введением разрешающей дозы антигена в рога матки и под влиянием некоторых других факторов, применяемых отдельно или в сочетании друг с другом, можно добиться в ряде случаев на фоне генерализации инфекции поражения туберкулезом внутренних половых органов. Однако, в этих условиях автору не удалось получить у кроликов закономерно возникающих определенных форм туберкулеза женских половых органов.

Данные экспериментальные исследования были проанализированы в диссертационной работе Ю.И. Рекеля (1985), что позволило автору в дальнейшем разработать экспериментальную модель туберкулеза женских половых органов на кроликах путем введения культуры микобактерий туберкулеза в ампулярно-фимбриальные отделы маточных труб с предварительной гормональной подготовкой животных эстрогенами, а в некоторых случаях и на фоне введения прогестерона, а также при использовании гормональных препаратов в раннем послеоперационном периоде после заражения. Туберкулез маточных труб и маточных рогов в данном эксперименте был получен в достаточно большом проценте случаев, в данном опыте было также зарегистрировано развитие

спаечной болезни малого таза и брюшной полости наряду с туберкулезным поражением половых органов. Однако, данная модель имеет ряд существенных недостатков. Воспроизводимость предложенного автором способа моделирования ставится под сомнение, так как не указаны биологические свойства (вид, вирулентность, чувствительность к противотуберкулезным препаратам) культуры микобактерий, используемой для заражения животных. Некорректно представлен расчет заражающей дозы микобактерий, а именно: не указано количество КОЕ (колониеобразующих единиц) в 1 мг культуры микобактерий туберкулеза. Модель не соответствует задаче динамического наблюдения за развитием патологического процесса, поскольку контроль за проявлениями туберкулезной инфекции и ее последствий осуществляется только при выведении животных из опыта. Последнее, в свою очередь, не позволяет выбрать тактику лечения и приводит к неоправданному завышению как количества животных, используемых в исследовании, так и финансовых затрат на их приобретение и содержание. Следует подчеркнуть и необходимость использовать наркотические анальгетики (промедол 1 мл 1% р-ра на 1 кг массы) в качестве анестезиологического пособия моделирования.

Таким образом, в настоящее время разработка адекватной экспериментальной модели генитального туберкулеза для поиска и обоснования рациональных современных профилактических мероприятий, выбора достоверных способов диагностики и оптимальных методов лечения остается чрезвычайно актуальной.

#### **1.4. Роль мезенхимальных стромальных клеток (МСК) в улучшении репаративных процессов в органах и тканях, применение в клинической медицине**

Согласно современным представлениям физиологическая регенерация тканей взрослого организма и их репарация в случае повреждения осуществляются при непосредственном участии низкодифференцированных клеток-предшественников или стволовых клеток.

Мезенхимальные стромальные клетки считают наиболее перспективным инструментом в клеточной и тканевой инженерии. Развивающимся направлением клеточной медицины является использование уникальных свойств прогениторных клеток, обладающих высокой биологической активностью и потенциалом дифференцировки (Шевела Е.Я., 2012, Choudhery M.S., 2013, Das M., 2013, Elisseeff J., 2013, Jin H.J., 2013, Decot V., 2014).

Термин «стволовая клетка» определяет отдельную клетку или группу клеток-предшественников, обладающих способностью к самообновлению и дифференцировке в специализированные ткани. По происхождению стволовые клетки можно разделить на следующие типы:

1) Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК):

- тотипотентные — это клетки эмбрионов и внезародышевых оболочек до имплантации (11 день после оплодотворения), способные дифференцироваться в полноценный организм;
- полипотентные клетки эмбриона с постимплантационного периода до 8-й недели включительно, способные дифференцироваться в целостный орган или тканевую структуру.

2) Фетальные стволовые клетки (ФСК): клетки, находящиеся в пуповинной крови, плаценте, способные трансформироваться в разные типы клеток (мультипотентные клетки).

3) Клетки взрослого организма:

- гемопоэтические стволовые клетки — находящиеся в кроветворных органах и крови, способные давать начало, в основном, различным росткам кроветворения;
- мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки (МСК), находящиеся в костном мозге, обладающие способностью к дифференцировке в остеобласты, суспендоциты, хондроциты, теноциты, адипоциты, миоциты, фибробласты;

- стволовые клетки других тканей (регионарные) (кожи, сосудов, нервной ткани, яичек, яичников, простаты и других) находятся в соответствующих тканях и дифференцируются в клетки этих тканей.

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) представляют собой популяцию постоянно присутствующих в ткани клеток, не относящихся к гемопоэтическим клеткам-предшественницам. Впервые МСК были выделены Фриденштейном с соавторами из костного мозга еще в 1968 году по своим свойствам прилипать к пластику (Friedenstein A.J., 1968). Эти клетки получили название колониеобразующих предшественников фибробластов (КОЕ-ф). Установлено, что КОЕ-ф имеют стволовую природу, т.е. обладают способностью к самообновлению и дифференцировке в различные мезенхимальные (адипогенную, хондрогенную, остеогенную) клеточные линии (Pittenger M.F., 1999) и немезенхимальные линии. С учетом способности этих клеток к самоподдержанию и дифференцировке в различные клеточные линии мезенхимы, А.И. Саплан (2015, 2016) ввел термин «мезенхимальные стволовые клетки». На сегодняшний день МСК выделены из следующих тканей: костный мозг, жировая ткань (Parker A.M., 2006, Fraser J.K., 2006, Castagnaro S., 2011), пульпа зуба (Gronthos S., 2000), пуповинная кровь (Jenhani F., 2011), плацентарная ткань (Brooke G., 2008, 2009), эндометрий (Schwab K.E., 2007, Wolff E.F., 2007, Gargett C.E., 2016). пупочный канатик, Вартонов студень. Мезенхимальные стромальные клетки фактически могут выделяться из всех источников, имеющих соединительнотканый компонент.

Важнейшим свойством мезенхимальных стромальных клеток, которое является основой большинства случаев их клинического применения, является способность взаимодействовать с другими клетками как *in vitro*, так и *in vivo* через непосредственные клеточные контакты и, например, продукцию паракринных факторов (Maggini J., 2010, Wojc S., 2014). Виды взаимодействия МСК с другими клетками организма, определяющие клинический эффект, можно подразделить на:

- взаимодействие МСК с клетками иммунной системы (иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект);
- взаимодействие с клетками повреждённых тканей (трофический и антиапоптотический эффект);
- стимуляция ангиогенеза (улучшение васкуляризации тканей);
- формирование стромы для гемопоэтических предшественников (обеспечение гемопоэза).

Регенеративные свойства МСК различного происхождения основываются не только на возможности дифференцироваться в различные типы клеток - МСК восстанавливают не только мезенхимальные линии тканей: например, хрящ межпозвоночных дисков, костную ткань, кардиомиоциты, соединительную ткань, но и онтогенетически менее родственные ткани, такие как: нервная, эпителиальная ткань кожи, легкого, печени, кишечника, почек и селезенки, и другие (Gu S., 2009, Wu K.C., 2019). Кроме того, внутривенное введение МСК ускоряет регенерацию повреждений легких, нервной ткани и почек у экспериментальных животных не только благодаря паракринным механизмам и изменению продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в области повреждения, но и в связи со способностью формировать определенное микроокружение, которое, путем активации резидуальных стволовых клеток благоприятствует регенерации.

МСК обладают иммуносупрессивными свойствами (Garfias Y., 2012, Marta E. Castro-Manrreza, 2015, Kawata Y., 2019), оказывают антипролиферативное влияние на лимфоциты, способны ингибировать активацию и ответ Т-клеток и клеток памяти (Rasmusson I., 2003, Le Blanc K., 2004, 2018, Marta E. Castro-Manrreza, 2015, Kawata Y., 2019). Кроме того, МСК обладают способностью понижать секрецию интерферона- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ) и усиливать секрецию интерлейкина-4 (ИЛ-4), что может способствовать переключению иммунного ответа с преимущественно опосредованного Th1 (с выделением провоспалительных

цитокинов) на опосредованный Th2 (с выделением противовоспалительных цитокинов) (Татарина О.С., 2009, Bray L.J., 2014, Marta E. Castro-Manriquez, 2015).

Внедрение клеточных технологий в клиническую практику является актуальной задачей современной медицины (Das M., 2013). Одним из первых и наиболее успешных опытов терапевтического применения МСК является предотвращение реакции трансплантат против хозяина при лечении онкогематологических заболеваний (Вартанян Н.Л., 2014, Le Blanc K., 2004, Tobin LM, 2013, Servais S., 2018) и трансплантации органов (Tan J., 2012, Reinders M.E., 2013). В последнее время получили широкое распространение многообещающие клинические и экспериментальные исследования использования МСК для лечения острых и дегенеративных заболеваний центральной нервной системы (Сухих Г.Т., 2016), таких как повреждение спинного мозга (Повещенко О.В., 2014, Himes B.T., 2006, Torres-Espín A., 2015), инсульт (Perasso L., 2010, Toyoshima A., 2017), болезнь Паркинсона (Venkatesh K., 2017, Mendes Filho D., 2018), аутоиммунный энцефаломиелит (Mohammadzadeh A., 2016), рассеянный склероз (Choi M. R., 2010), а так же в терапии цирроза печени (Людуп А.В., 2010, 2015, Шагидулин М.Ю., 2016, Xiang-Rui Ma, 2015, Rajaram R., 2017), ревматоидного артрита (Chen F.H., 2008), воспалительных заболеваний кишечника – болезни Крона и язвенного колита (Лазебник Л.Б., 2011, Сагынбаева В.Э., 2014, Forbes G.M., 2014) с целью регенерации кожных покровов при длительно незаживающих ранах (Li M., 2015, Garming-Legert K., 2015), ожогах (Foubert P., 2018) системной красной волчанке (Gu F., 2014, Liang Jun., 2015 ) для лечения различных септических состояний (Kusadasi N., 2013), тазового пролапса (Сулина Я.Ю., 2016, Mukherjee S., 2018) Большое количество исследований и клинических испытаний посвящено использованию МСК для лечения ишемических заболеваний сердца (Alaiti M.A., 2010, Fisher S.A., 2015, Manoj M. Lalu., 2018) МСК оказывали всесторонне влияние на восстановление функции миокарда за счет непосредственной дифференцировки в ткани миокарда в кардиомиоциты, клетки гладкой мускулатуры и эндотелиоциты. В области

клеточной трансплантации наблюдается неоангиогенез, обусловленный продукцией ростовых факторов МСК, апоптоз миокардиоцитов и подавление кардиального ремоделирования. Превалирующим, по мнению авторов, является паракринный эффект МСК (Соколова И.Б., 2010). МСК снижают воспалительные и ишемические повреждения миокарда и тем самым способствуют эндогенной регенерации ткани (Давыденко В.В., 2007, Михайличенко В.Ю., 2010, Лыков А.П., 2014, Paul D., 2009, Ahmadi H., 2012). Показана способность МСК снижать концентрацию сахара в крови при их внутривенной трансплантации больным диабетом (Si Y., 2012).

В экспериментальных условиях доказана эффективность применения МСК при рубцовых изменениях в полости матки (Онопrienко Н.В., 2014, Верясов В.Н., 2014). На модельных животных (Майбородин И.В., 2014, Новикова П.В., 2017, Kilic S., 2014, Alawadhi F., 2014) и в клинической практике в ограниченной группе больных получены данные успешного применения клеточного продукта при лечении синехий в полости матки – синдрома Ашермана в сочетании с адгезиолизисом и гормональной терапией (Nagori C.B., 2011, Zhao Y., 2013, Singh N., 2014, Warembourg H., 2015, Santamaria X., 2016), а также улучшение функции яичников (Ling L., 2019). В исследовании S.Kilic (2014), проведенном на крысах, которым моделировали синдром Ашермана, вводя в маточный рог трихлоруксусную кислоту, при локальном введении МСК в сочетании с эстрогенизацией наблюдали уменьшение фиброза и улучшение васкуляризации. Получены данные о применении мезенхимальных стромальных клеток в комплексной терапии туберкулеза (Поспелов Л.Е., 2007, Шварц Я.Ш., 2015), туберкулеза с множественной (МЛУ) лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) (Skrahin A., 2014, Wilkinson R.J., 2014, Parida S.K., 2015), а также в лечении легочного фиброза (Álvarez D., 2015). К сожалению, известно, что восстановление репродуктивной функции у женщин после туберкулезной инфекции половых органов, несмотря на эффективность специфической полихимиотерапии наблюдается только в небольшом проценте случаев.



Таким образом, анализ отечественных и зарубежных источников литературы показал, что в настоящее время туберкулез женских половых органов, его клинические проявления и осложнения остаются значимой проблемой современности. Большое количество исследований посвящено диагностике туберкулеза половых органов. Однако, остается малоизученным вопрос оценки репродуктивной функции у женщин, перенесших генитальный туберкулез и использовании новых методов патогенетической терапии, улучшающих репарацию и восстановление фертильности при генитальном туберкулезе. Поэтому разработка адекватной экспериментальной модели генитального туберкулеза для поиска и обоснования рациональных современных профилактических мероприятий, выбора достоверных способов диагностики и оптимальных методов лечения остается чрезвычайно актуальной. Уникальные репарационные свойства мезенхимальных стромальных клеток (МСК) при использовании их в терапии различных заболеваний диктуют необходимость изучить возможность их применения в комплексной терапии туберкулеза женских половых органов в эксперименте на модельных животных.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Материал и методы клинической части исследования**

#### **2.1.1. Материал клинической части исследования**

Клиническая часть исследования основана на данных, полученных в результате обследования 260 женщин в отделении туберкулезном для больных урогенитальным туберкулезом № 9 (заведующая - к.м.н. Кольцова Т.В.) Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно – исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России с 2004 по 2016 год. Из них основную группу составила 131 женщина, с установленным диагнозом туберкулеза половых органов, получивших полный курс специфической полихимиотерапии. Диагноз туберкулез женских половых органов установлен согласно рекомендациям ВОЗ по туберкулезу 2003-2016гг., приказу Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации". Больные были направлены из следующих регионов: Ленинградская область, Республика Башкортостан (туберкулезный санаторий «Глуховская»); Псковская область, Омская область, Новгородская область, Саратовская область, Самарская область, Пермский край, город Владивосток, город Самара, Санкт-Петербург, Махачкала, Мурманская область, Тамбовская область, Вологодская область, Иркутская область. В группу сравнения выделены 129 женщин, госпитализированных с подозрением на туберкулез половых органов, исключенный по результатам комплексного использования всех диагностических методов.

Критерии включения в основную группу:

- возраст 18-45 лет;
- установленный туберкулез половых органов;
- полный курс полихимиотерапии, законченный не ранее, чем за 3 месяца до настоящего исследования;

Критерии исключения из основной группы:

- активный туберкулез любой локализации;
- тяжелая соматическая патология;
- наркозависимость и алкоголизм;
- ВИЧ- инфекция;
- острые воспалительные заболевания любой локализации;
- наличие онкологических заболеваний;

Критерии включения в группу сравнения:

- возраст 18-45 лет;
- исключенный на основании многофакторного анализа активный туберкулез любой экстрагенитальной локализации и туберкулез половых органов;
- нарушение менструальной функции;
- нарушение репродуктивной функции;
- частые обострения воспалительных заболеваний органов малого таза, неподдающиеся стандартной антибактериальной терапии;
- хронические тазовые боли продолжительностью не менее 6 мес;

Критерии исключения из группы сравнения:

- тяжелая соматическая патология;
- наркозависимость и алкоголизм;
- ВИЧ –инфекция;
- острые воспалительные заболевания любой локализации;
- наличие онкологических заболеваний;

В структуре генитального туберкулеза среди женщин основной группы (средний возраст 31,29±5,9 лет) диагноз туберкулезный сальпингит установлен у большинства обследованных – 130 (99,2%); туберкулезный эндометрит - у 20 больных (15,26%). Яичники и шейка матки не были вовлечены в туберкулезный процесс ни в одном из клинических наблюдений. Специфический процесс гениталий установлен на основании клинико- рентген-лабораторных данных у 74 женщин (56,48 %), гистологического исследования операционного материала (эндометрий, биоптаты брюшины, маточные трубы) - у 18 (13,74%), бактериологических, бактериоскопических и молекулярно-генетических методов (ПЦР и посевы на питательные среды менструальной крови, аспирационных биоптатов эндометрия и эндометрия, полученного при раздельном диагностическом выскабливании полости матки, промывных вод влагалища)- у 39 (29,77%) женщин (таблица 2).

Таблица 2 - Выявляемость *M. tuberculosis* на основании бактериоскопического и бактериологического методов исследования

Метод и материал исследования	Количество женщин с положительным результатом обследования	
	абсолютное (n)	относительное (%)
ПЦР операционного материала	6	4,58
ПЦР менструальной крови	7	5,34
ПЦР эндометрия	15	11,45
Посев эндометрия на плотные питательные среды	1	0,76
Посев промывных вод влагалища на плотные питательные среды	1	0,76
Посев операционного материала на плотные питательные среды	1	0,76
Посев менструальной крови	8	6,1

Всем больным с установленным диагнозом туберкулеза половых органов была назначена и проведена противотуберкулезная полихимиотерапия согласно рекомендациям ВОЗ по туберкулезу (2003-2016гг.), положениям приказа

Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации", приказа МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. N 932н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом», в соответствии с Национальными методическими рекомендациями:

- Интенсивная фаза: 2-3 H R/Rb\*(1) Z E [S]

- Фаза продолжения: 4\*(2) HR/4 HRE 5\*(3) HRE 12\*(4) HR/Rb\*(1) /12 HR/Rb\*(1) E [Z] 6\*(5) HR/RbE [Rb Z],

где H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, E - этамбутол, Z- пиразинамид.

В группу сравнения включены 129 женщин, госпитализированных с подозрением на туберкулез половых органов. Туберкулезный процесс был исключен в процессе настоящего исследования при использовании всех доступных диагностических методов. Средний возраст женщин, включенных в исследование в группе сравнения, составил  $30,72 \pm 5,0$  лет. Средняя продолжительность имеющихся жалоб (нарушение менструальной функции, нарушение репродуктивной функции, частые обострения воспалительных заболеваний органов малого таза, не поддающиеся стандартной антибактериальной терапии, хронические тазовые боли) составила  $40,8 \pm 1,5$  месяцев (3,4 года).

Всем включенным в исследование женщинам из группы сравнения проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, регламентированное приказом Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации", приказом Минздрава РФ от 15 ноября 2012 г. N 932н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом», Приказ Минздрава РФ от 01.11.2012 N 572н – Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением

использования вспомогательных репродуктивных технологий)" в соответствии с национальными методическими рекомендациями.

При проведении общего лабораторного обследования не выявлено значимых различий изучаемых показателей между обеими группами больных ( $p > 0,05$ ).

По данным проведенной рентгенографии органов грудной клетки и МСКТ органов грудной клетки исключен активный специфический патологический процесс в легких у всех обследованных женщин.

В дополнение к общеклиническому и общелабораторному обследованию всем включенным в исследование больным проводилось гормональное, эндоскопическое обследование, гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия с оценкой содержания рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PgR), а также экспрессии маркеров (CD16+, CD20+, CD56+, CD138+).

## **2.1.2. Методы исследования, использованные в клинической части**

### **2.1.2.1. Клинико-anamнестический метод**

При сборе анамнеза проводили анализ менструальной функции (возраст менархе, продолжительность, регулярность, характер менструаций, особенности нарушения, менструального цикла), репродуктивной функции (число и исходы предыдущих беременностей, длительность и характер бесплодия, методы контрацепции), наличие указаний на ранее перенесенные воспалительные заболевания в области матки и придатков матки, в том числе инфекции, передающиеся половым путем, другие гинекологические заболевания, предыдущие оперативные вмешательства на органах малого таза. Особое внимание уделяли фтизиатрическому анамнезу: контакт с больными туберкулезом, вираж туберкулиновых проб в детстве, перенесенный туберкулез экстрагенитальной локализации, режим и длительность проведенной ПХТ, сезонные курсы специфической полихимиотерапии, осложнения проводимой

ПХТ. Учитывались данные о хронических соматических заболеваниях, проведенном лечении, степени компенсации заболевания к периоду настоящего обследования. Все пациентки при поступлении на отделение проходили общегинекологический осмотр, который включал: осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование. При осмотре в зеркалах оценивались емкость влагалища, складчатость и окраска слизистой оболочки влагалища, форма шейки матки и состояние слизистой влагалищной части шейки матки, характер цервикальных выделений. При бимануальном исследовании определялись положение матки, размеры, подвижность и консистенция, размеры и консистенция придатков матки.

#### **2.1.2.2. Комплексное лабораторное обследование**

Все пациенты были обследованы по общепринятым лабораторным методикам, включающим клинический анализ крови (с подсчетом количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, определения количества гемоглобина) и биохимический анализ крови (с определением общего белка, С-реактивного белка, холестерина, глюкозы, общего билирубина, АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины), коагулограмма, общий анализ мочи, онкоцитологическое исследование шейки матки.

#### ***Иммунологические методы обследования: проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении***

Аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) – ДИАСКИНТЕСТ® (утверждена инструкция по применению препарата ДИАСКИНТЕСТ®). Регистрационный номер: ЛСР–006435/08 от 11.08.2008 (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29 октября 2009 г. «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109»; Приказ МЗ РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»).

Препарат является рекомбинантным белком, продуцируемым генетически модифицированной культурой бактерии *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, и содержит два антигена – CFP10 и ESAT6, связанные между собой. Указанные антигены присутствуют в вирулентных штаммах туберкулезных микобактерий, включая *M. tuberculosis* и *M. bovis*, и отсутствуют в штаммах БЦЖ *M. bovis*, из которых готовятся отечественные и зарубежные туберкулезные вакцины.

Одна доза препарата (0,1 мл) включает в себя 0,2 мкг рекомбинантного белка CFP10-ESAT6, консервант - 0,25 мг фенола, стабилизатор - полисорбат 80 (твин-80), натрия хлорид, калий фосфорнокислый однозамещенный, натрий фосфорнокислый двузамещенный 2-водный, воду для инъекций – до 0,1 мл.

Суть метода заключается в выявлении клеточного иммунного ответа на специфические антигены *M. tuberculosis*. При внутрикожном введении препарата у пациентов с туберкулезной инфекцией развивается аллергическая реакция гиперчувствительности замедленного типа.

Оценивали общую и местную реакцию на постановку внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным («ЛЕККО», Россия, ООО Генериум). Результат пробы оценивали через 72 ч при измерении поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой. Гиперемию учитывали только в случае отсутствия инфильтрата.

Ответная реакция на пробу считается:

- отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции»;
- сомнительной – при наличии гиперемии без инфильтрата;
- положительной – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Условно различают реакции:

- слабо выраженную – при наличии инфильтрата размером до 5 мм или гиперемии 5 мм и более;



- умеренно выраженную – при размере инфильтрата 5-9 мм;
- выраженную – при размере инфильтрата 10 мм и более;
- гиперергическую – при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангоите, лимфадените независимо от размера инфильтрата.

### ***Микробиологические методы исследования***

Микробиологическое исследование цервикавагинального отделяемого, менструальной крови, пайпель-биопсии эндометрия (с помощью аспирационной кюретки Pipellede Cornier («Jiangsu Co., Ltd.», КНР), операционного материала, мочи, периотнеальной жидкости включало: люминесцентную бактериоскопию, посев диагностического материала на плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена, посев на жидкую питательную среду с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960. Определение ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) проводили с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. При проведении ПЦР-диагностики ДНК выделяли с использованием системы «Амплитуб-РВ» и амплификации нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера микобактерий туберкулезного комплекса с применением тест-системы ЗАО «Синтол» (Россия), «АмплиТуб-РВ-Скрин» методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе iCycleriQ5 BioRad (США).

Исследования проводились совместно с руководителем отдела лабораторной диагностики к.м.н., доцентом Журавлевым В.Ю. и заведующей бактериологической лабораторией к.м.н. Соловьевой Н.С.

### ***Гистологическое исследование***

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия и операционного материала, полученного при эндоскопическом обследовании (лапароскопии и гистероскопии) выполнено в патологоанатомическом отделении. Для рутинных

гистологических исследований материал фиксировался в 10% нейтральном формалине и после соответствующей проводки в спиртах возрастающей концентрации заливался в парафин. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Дополнительное окрашивание проводили по Цилю-Нельсену для определения кислотоустойчивых микроорганизмов.

Исследования проводились совместно с заведующей патологоанатомическим отделением к.м.н. Новицкой Т.А.

### ***Иммуногистохимическое исследование эндометрия***

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) эндометрия выполнено 60 женщинам от 21 до 42 лет на 19-22 день спонтанного менструального цикла по нижеизложенной методике:

С каждого парафинового блока ткани эндометрия с помощью микротомы Leica SM 2000R (Sliding Microtome for Routine Applications) были получены срезы толщиной 4 микрона. Парафиновые срезы были расплавлены в водяной бане Гистобат LEICA HI1210. После этого они были нанесены на стекла с поли-L-лизинным покрытием фирмы Menzel и высушены при температуре 35-35°C в течение одного часа. Затем срезы подвергались депарафинированию в двух оксилолах по две минуты в каждом, отмыты и обезвожены в двух 96% спиртах по 5 минут в каждом и 70% спирте в течение 10 минут. В дальнейшем стекла промывались в дистиллированной воде и подвергались демаскировке антигенов в цитратном буфере фирмы DAKO (Target Retrieval Solution pH 6.0, код S169984-2) в водяной бане при температуре 95 °C в течение 40 минут. После этого стекла остывали до комнатной температуры вместе с буфером, в котором проводилась демаскировка, промывались в Трис-буфере в течение 10 минут. Затем срезы обводились парафиновым карандашом (Dako Cytomation Pen, код S200230-2), повторно опускались в Трис-буфер (TBS pH 7.4) на 10 минут, и обрабатывались в течение 5 минут 3% перекисью водорода для подавления эндогенной пероксидазы. Первые антитела разводились при помощи специального буфера

(Antibody Diluent with Background Reducing Components фирмы Dako Cytomation, code S3022) для разведения антител с компонентом, препятствующим неспецифическому связыванию антител (таблица 3).

Таблица 3 - Специфичность и производители первых антител

Название антитела	Клон	Характер антител	Фирма-производитель
Эстрогеновые рецепторы	SP1	Кроличьи моноклональные	Thermo Scientific
Прогестероновые рецепторы	SP2	Кроличьи моноклональные	Thermo Scientific
CD138+	MI15	Мышиные моноклональные	ДАКО
CD16+	2H7	Мышиные моноклональные	Thermo Scientific
CD56+	56C04	Мышиные моноклональные	Thermo Scientific
CD20+	L26	Мышинные моноклональные	ДАКО

Экспозиция первых антител составляла 30 минут при постоянной температуре +30 °С, поддерживаемой при помощи нагревательной платы (Гистоплата) LEICA HI1220, затем стекла со срезами промывались в Трис-буфере в течение 10 минут. Связывание первых антител с клетками определялось при помощи полимерной системы визуализации DAKO EnVisionFlex с диаминобензидином в качестве хромогена. После реакции с диаминобензидином срезы промывались в дистиллированной воде и подвергались дополнительной окраске при помощи гематоксилина Майера в течение 1-2 минут, отмывались в воде в течение 15 минут, дегидрировались в 96% спиртах в течение 10 минут, осветлялись при помощи карбол-ксилола в течение 5 минут и ксилола в течение 5 минут. Срезы заключались в канадский бальзам, либо в специальные среды Ultramount, Faramount, Aqueous Mounting Medium, Ready-to-Use фирмы DAKO код S302580-2.

Таблица 4 - Референсные значения содержания лимфоцитов в ткани эндометрия (Klentzeris L.D., 1994, King A., 1998)

Клетки	Маркеры	Референсные значения
В-лимфоциты	CD20+	до 3 клеток в поле зрения
Плазматические клетки	CD138+	0
Цитотоксические натуральные киллеры	CD16+	до 10 клеток в поле зрения
Натуральные киллеры-регуляторы провоспалительных цитокинов	CD56+	до 10 клеток в поле зрения

В качестве критериев для установления диагноза хронического эндометрита использовались следующие иммуногистохимические данные (таблица 4): выявление в эндометрии плазматических и/или увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов или В-лимфоцитов в 2 и более раза (Толибова Г.Х., 2016). При оценке результатов иммуногистохимического исследования уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона отдельно анализировались клетки стромы и эпителий желез. Определялось количество позитивно окрашенных клеток стромы и эпителиоцитов. Оценка степени экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона производилась полуколичественным методом – число позитивных на 100 учтенных железистых клеток эндометрия: до 2% позитивных клеток – (+/-); 2–10% – (+); 10–50% – (++)> 50% – (+++)

Исследования проводились совместно со старшим научным сотрудником, д.м.н., профессором Раскиным Г.А.

### **2.1.2.3. Лучевые методы исследования**

#### ***Ультразвуковое исследование органов малого таза***

На 5-7 д.м.ц. всем больным выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза, а также по показаниям, выполнялся УЗИ мониторинг менструального цикла на аппарате Logiq Book XPro с использованием трансвагинального датчика. Определяли: положение и размеры матки, структуру

миометрия (наличие, структура и локализация миоматозных узлов, степень выраженности аденомиоза) и оценивали срединное М-эхо, которое проводили при продольном сканировании матки с одновременной визуализацией цервикального канала (эхогенность, структура и максимальная величина переднезаднего размера эндометрия). При исследовании яичников определяли топографию, размеры. Проводили мониторинг фолликулогенеза: количество и размер антральных фолликулов в каждом яичнике, признаки овуляции и образования желтого тела. Обращали особое внимание на наличие косвенных признаков спаечного процесса, наличие кальцинатов, объемных образований в полости малого таза, их локализацию и размер, признаки аномалии развития матки и влагалища.

### ***Гистеросальпингография***

Гистеросальпингографию (ГСГ) выполняли по стандартной методике на 8-12 день менструального цикла с использованием водорастворимого контрастного вещества (урографин, новатризоат). Имели возможность проводить интерпретацию рентгенограмм, полученных при проведении ГСГ на догоспитальном этапе.

### ***Магнитно-резонансная томография органов малого таза (МРТ)***

МРТ выполняли на магнитно-резонансном томографе Exel Art Vantage AGV с магнитным полем 1,5Т (Toshiba, Япония). Скорость изменения напряженности поля 50мТ/м/мс. Определяли топографию, размер, форму внутренних половых органов, наличие объемных образований, свободной жидкости, увеличенных лимфатических узлов в полости малого таза, размер паховых лимфатических узлов.

Исследования проводились совместно с заведующей отделением магнитно-резонансной томографии Макогоновой М.Е.

### ***Рентгенография и МСКТ органов грудной клетки***

Для исключения специфического поражения легких спиральная компьютерная томография грудной клетки выполнялась по стандартной методике на спиральном

компьютерном томографе с многорядным детектором «Aquilion-32» Toshiba Medical Systems Corporation, Japan и проводилась рентгенография органов грудной клетки.

Исследования проводились совместно с заведующей отделением компьютерной томографии Демиденко А.В.

#### **2.1.2.4. Эндоскопические методы обследования**

##### ***Лапароскопия***

Лапароскопию выполняли независимо от дня менструального цикла, исключая период менструации под эндотрахеальным наркозом с помощью лапароскопического комплекса производства фирмы «Эскулап» (Германия) с необходимым инструментальным набором по следующей методике. Для наложения пневмоперитонеума использовали разрез в нижней или верхнепупочной точке в зависимости от предыдущих оперативных вмешательств, при подозрении на обширный спаечный процесс органов брюшной полости и малого таза выполняли разрез по Хассену; вводили 10 мм или 5 мм троакар (KarlStorz, Germany). Под визуальным контролем осуществляли постановку двух 5 мм боковых портов для инструментов (Karl Storz, Germany), при необходимости извлечения из полости малого таза удаленных органов (трубы, яичника) вводили 10 мм или 12 мм троакар (Karl Storz, Germany). Спаечный процесс органов малого таза классифицировали согласно предложенной классификации AFS (1988). Степень тяжести генитального эндометриоза оценивалась соответственно пересмотренной классификации Американского общества фертильности R-AFS (1996). Расположение миоматозных узлов классифицировали согласно классификации FIGO (2011). Всем женщинам, страдающим бесплодием во время лапароскопии для выявления и определения локализации окклюзии маточных труб проведена хромогидротубация: в полость матки через наконечник для гистеросальпингографии вводили 10-15 мл 0,05% раствора метиленового синего.

### ***Гистероскопия***

Гистероскопическое исследование проводили независимо от дня менструального цикла, исключая период менструации.

Полость матки осматривали с помощью 30 градусного 5-мм гистероскопа («Эскулап», Германия) под внутривенным или общим эндотрахеальным наркозом. В качестве среды для растяжения полости матки использовали физиологический раствор. Гистерорезектоскопию выполняли с помощью 30 градусного гистерорезектоскопа с диаметром корпуса 10 мм, со средой растяжения - 5% раствором глюкозы. Определяли размер, форму, контур полости матки, расположение устьев маточных труб, цвет эндометрия, наличие и степень выраженности синехий в полости матки. Для оценки спаечного процесса в полости матки использовали классификацию Европейской ассоциации гинекологов эндоскопистов (1993). При гистероскопии синехии определяли в виде белесоватых бессосудистых тяжей различной длины, плотности и протяженности, расположенных между стенками матки, нередко уменьшающих объем ее полости, а иногда и полностью ее облитерирующих (Савельева Г.М., 2014).

#### **2.1.2.5. Гормональное исследование**

Гормональное обследование проведено 61 женщине в возрасте от 21 до 45 лет. Оценка гормонального статуса в основной группе проводилась только пациенткам с подтвержденным бактериологическими, молекулярно-генетическими или гистологическими методами туберкулезом половых органов. В группе сравнения гормональное исследование выполнено 31 женщине, отобранной случайным образом. На 2-3 день менструального цикла выполнялось исследование сывороточных концентраций тропных гормонов гипофиза – лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), тиреотропного (ТТГ), половых стероидных гормонов - эстрадиола (Э2), тестостерона (Тс), на 21-23 день менструального цикла - прогестерона (Pg). Исследование уровня

пролактина (Prol) проводилось дважды: на 2-3 и на 21-23 дни менструального цикла.

Полученные результаты исследования сопоставлялись с нормативными показателями лаборатории: Диагностический лабораторный центр ООО "БиоТехМед" (таблица 5).

Таблица 5- Нормативы гормональных показателей при исследовании методом ИФА (по данным лабораторного отдела "Диагностический лабораторный центр ООО "БиоТехМед")

Название гормона	Единицы измерения	Референсные значения
Лютеинизирующий (ЛГ)	мМЕ/л	фолликулиновая фаза: 1,1 – 8,7
Фолликулостимулирующий (ФСГ)	мМЕ/л	фолликулиновая фаза: 1,8 – 11,3
Пролактин	нг/л	2 – 27,70 – фолликулиновая фаза, 4,35-40 - лютеиновая фаза
Эстрадиол (Э <sub>2</sub> )	пг/мл	12,5 – 166
Тестостерон (Тс)	нмоль/мл	0,5 – 4,3
Прогестерон (Pg)	нмоль/л	0-6,0 фолликулиновая фаза; лютеиновая фаза: 10,0-89,0
Тиреотропный (ТТГ)	мкЕд/мл	0,23 – 3,4
Трийодтиронин свободная форма (Т <sub>3</sub> св.)	пмоль/л	3,1 – 6,8
Тироксин свободная форма (Т <sub>4</sub> св.)	пмоль/л	10,2 – 23,2
Антитела к тиреопероксидазе (Ат к ТПО)	Ед/мл	0 - 30
Антимюллеров гормон (АМГ)	нг/мл	1-12,6
Ингибин В	пг/мл	низкий - 0 – 10; промежуточный - 10-45; норма - 45-240

Данное исследование производилось утром, натощак.



### ***Оценка овариального резерва***

Среди женщин, которым проводилось гормональное исследование, для оценки овариального резерва выделены следующие подгруппы женщин:

Критерии включения в подгруппу 1 среди женщин основной группы:

- подтвержденный бактериологическими, молекулярно-генетическими, гистологическими методами туберкулез половых органов
- отсутствие оперативных вмешательств непосредственно на яичниках в анамнезе
- репродуктивный возраст

Критерии исключения из подгруппы 1:

- туберкулез женских половых органов, не подтвержденный бактериологическими и гистологическими методами.
- проведенные оперативные вмешательства непосредственно на яичниках в анамнезе
- СПКЯ

Критерии включения в подгруппу 1 среди женщин из группы сравнения:

- отсутствие оперативных вмешательств непосредственно на яичниках в анамнезе
- репродуктивный возраст

Критерии исключения из подгруппы 1 среди женщин из группы сравнения:

- проведенные оперативные вмешательства непосредственно на яичниках в анамнезе
- СПКЯ
- наружный генитальный эндометриоз

Комплексная оценка овариального резерва обследованных женщин проводилась с учетом следующих показателей: возраст, уровень ФСГ, АМГ, Ингибина В на 2-3 д.м.ц в сыворотке крови, ультразвуковая оценка яичниковой ткани (объем яичников, количество антральных фолликулов на 5-7 день менструального цикла) (Oner G., 2015, Practice Committee of the American Society for reproductive medicine, 2015)

### 2.1.2.6. Статистические методы анализа полученных данных

Статистическая обработка результатов выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета «Microsoft Excel 2016» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» версия 7.0, StatSoft Inc. (США) с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. В ходе статистической обработки использовались методы параметрического и непараметрического анализа. Были использованы традиционные показатели описательной статистики: число наблюдений ( $n$ ), среднее арифметическое ( $M$ ), средняя ошибка средней арифметической ( $\pm m$ ). Статистическая значимость различий для параметрических величин определялась с использованием  $t$ -критерия Стьюдента, для непараметрических величин - рассчитывалась с использованием  $U$ -критерия Манна-Уитни. Анализ межгрупповых различий по порядковым признакам производился с использованием критерия Манна-Уитни ( $U$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  (95%-уровень значимости) и  $p < 0,01$  (99%-уровень значимости). Оценку связи номинальных переменных с нормальным распределением осуществляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) с расчетом значимости его значений по  $t$ -критерию. Оценку связи количественных и порядковых качественных переменных осуществляли с использованием коэффициента Спирмена ( $R$ ). Интерпретация коэффициентов корреляции осуществлялась в соответствии со шкалой: коэффициент 0,75-1,00 – очень высокая положительная связь, 0,50-0,74 – высокая положительная, 0,25-0,49 – умеренная положительная, 0,0-0,24 – слабая положительная, 0,0- -0,24 – слабая отрицательная, -0,25- -0,49 – умеренная отрицательная, -0,50- -0,74 – высокая отрицательная, -0,75- -1,00 – очень высокая отрицательная связь.

Оценка степени влияния отдельных факторов на вероятность туберкулеза половых органов и разработка модели прогнозирования проводилась с использованием логистического регрессионного анализа. В логистический регрессионный анализ были включены переменные, имеющие достоверную ( $p$

<0,05) корреляционную связь с фактом генитального туберкулеза и выделенные на основании значений коэффициента Спирмена. Для оценки точности прогнозирования был применен ROC-анализ и использованы следующие показатели информативности: AUC (величина площади под кривой), частота истинно-отрицательного и истинно-положительного прогностического результата, чувствительность математической модели.

## **2.2. Материал и методы экспериментальной части исследования**

### **2.2.1. Материал экспериментальной части исследования**

Эксперименты проведены на 39 кроликах-самках породы шиншилла массой 2,5-3,0 кг, приобретенных в Федеральном государственном унитарном предприятии «Питомник лабораторных животных «Рапполово» Министерства науки и образования Российской Федерации» в соответствии с:

- Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики»;
- приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Все процедуры с участием модельных животных в исследованиях были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России на предмет соответствия этическими принципами обращения с лабораторными животными «Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. CETS No. 123, 1991».

Условия содержания. Лабораторные животные содержались в условиях сертифицированного вивария ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России по одной особи в клетках из нержавеющей стали тип NYA К (S = 4200 см<sup>2</sup>), оборудованными кормушками и стандартными поилками. Световой режим: 12 часов – свет, 12 часов – темнота. Температура поддерживалась в пределах +23 –

+25<sup>0</sup>С, относительная влажность – 50-70%. Воздухообмен поддерживался с помощью приточно-вытяжной вентиляции, стерилизация воздуха осуществлялась ежедневно путем кварцевания.

Пищевой рацион соответствовал приказу Минздрава СССР «Нормативы затрат кормов для лабораторных животных» №1179 от 10 октября 1983 года. Корм и вода (согласно СОП ОЖ-Х-3v1 и соответствующая СОП АБ-38v2) давались ad libitum.

Аклиматизация и отбор животных для исследования. Лабораторные животные до начала исследования проходили карантин (акклиматизационный период) сроком 14 дней. Во время этого периода у животных каждый день контролировали клиническое состояние путем визуального осмотра, регистрировали поведение и общее состояние, потребление ими кормов и воды. Еженедельно осуществляли мониторинг динамики массы тела животных, для взвешивания использовали электронные весы модели Adventurer<sup>TM</sup> точность взвешивания ±0,1 г.

Критерии включения модельных животных в эксперимент: положительная динамика массы тела животных в период карантина, отсутствие видимых симптомов заболевания.

Характеристика групп наблюдения. Настоящая работа включала в себя две серии экспериментов.

Первая серия экспериментов была посвящена разработке модели изолированного туберкулеза женских половых органов у 12 кроликов (рисунок 1). С этой целью сформировано две группы наблюдения:

1. Интактные кролики – здоровые, незараженные (n=6)
2. Модельные животные, инфицированные микобактериями туберкулеза (n=6)



Рисунок 1- Дизайн моделирования изолированного туберкулеза женских половых органов.

Во второй серии экспериментов разработанная модель изолированного туберкулезного поражения женских половых органов использована для оценки терапевтической эффективности мезенхимальных стромальных клеток (МСК) в составе комплексной специфической химиотерапии (рисунок 2). Эксперимент выполнен на 27 кроликах:

- 1 группа (n=6) – интактные животные;
- 2 группа (n=7) – кролики, зараженные без последующего лечения (контроль заражения);
- 3 группа (n=7) – кролики, леченные только противотуберкулезными препаратами (ПТП);
- 4 группа (n=7) – животные, получавшие ПТП в комплексе с мезенхимными стромальными клетками костного мозга (МСК).



### **Методика подготовки штамма микобактерий туберкулеза, используемого для заражения**

Для заражения модельных животных использовали стандартизованный лабораторный тест-штамм *M. tuberculosis* Erdman (входящий в *M. tuberculosis* complex), чувствительный к противотуберкулезным препаратам, из коллекции Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Лиофилизированный штамм засеивали на плотную яичную среду Левенштейна-Йенсена, после 3-недельной инкубации при +35°C бактериальную массу суспендировали в физиологическом растворе с 15% глицерина, помещали в криопробирки, замораживали и хранили при -80°C. За 3 недели до опыта суспензию размораживали и инокулировали на плотную яичную среду Левенштейна-Йенсена (таким образом в обеих сериях использовали 2-я генерацию исходной культуры МБТ), что позволяет получить минимальное количество клампов (clumps), при этом достигая определенной точности в концентрации суспензии микобактерий. В запланированный день заражения собранную с плотной среды бактериальную массу помещали в сухую стерильную стеклянную пробирку с 8-10 стеклянными шариками диаметром 3 мм, растирали на шейкере «Вортекс» 15-20 сек. Затем вносили 3 капли физиологического раствора и вновь растирали. Далее добавляли 5-6 мл физиологического раствора и процедуру суспендирования на шейкере повторяли. Суспензию переносили в центрифужную пробирку и осаждали клампы при 1000 об/мин в течение 10 мин. Верхнюю часть супернатанта (осторожно, чтобы не захватить клампы в нижних слоях) отбирали и переносили в полистероловую пробирку для измерения мутности. Доводили суспензию до 1,5 ед. по Mc Farland ( $5 \times 10^8$ ) клеток/мл с помощью денситометра DENSILAMETR. Затем полученную суспензию разводили физиологическим раствором до нужной для заражения концентрации -  $10^6$  КОЕ МБТ/0,2 мл (рисунок 3).

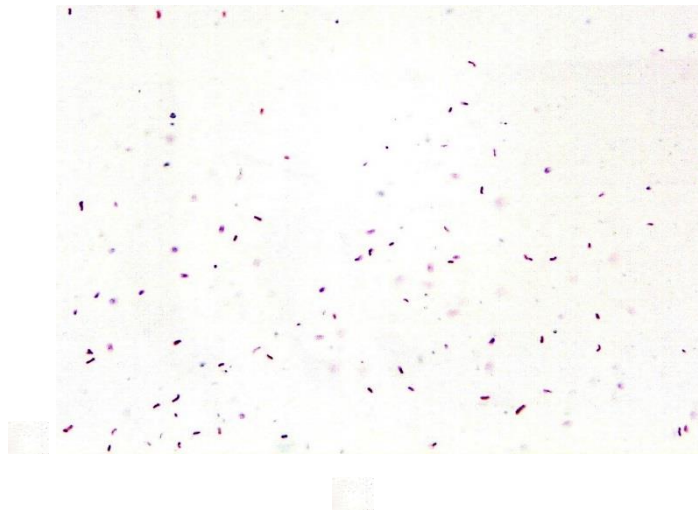


Рисунок 3 - *M.tuberculosis* Erdman в суспензии ( $5 \times 10^6$ ) для инокуляции модельным животным. Окраска по Цилю-Нильсену. Микроскопия в световом микроскопе с масляной иммерсией (объектив - 100; окуляр - 10).

### ***Техника операционного доступа к маточным трубам модельных животных***

Анестезиологическое пособие: общее обезболивание препаратом для анестезии золетилом (золозепам + тилетамин, Вирбак СА, Франция) в дозе 25 мг/кг в сочетании с 2% раствором миорелаксанта рометар (Xylazinum, Биовет, Чехия) в объеме 1,0 мл. Выполняли нижне-срединную лапаротомию длиной 6 см, послойно рассекали: кожу, подкожную жировую клетчатку, поверхностную фасцию, белую линию, предбрюшинную клетчатку, брюшину. Отграничение подкожной клетчатки салфетками не проводили вследствие малой ее выраженности у кролика. Производили отграничение брюшной полости стерильными салфетками при помощи зажимов Микулича. Проводили укутывание петель тонкой кишки теплыми влажными марлевыми салфетками. Маточные трубы и маточные рога выводили в операционную рану и со всех сторон отгораживали стерильным материалом от брюшной полости. Для инокуляции суспензии культуры *M.tuberculosis* Erdman инъекционная игла вводилась под серозную оболочку левой маточной трубы со стороны брюшной полости на расстоянии 5 см от маточного рога. В месте введения возникала папула до 0,3 см. После инокуляции инфекта, проверки гемостаза и удаления отграничивающих салфеток производили ушивание раны. На брюшину накладывали непрерывный викриловый шов. Далее осуществляли наложение



отдельных викриловых швов на апоневроз, мышцы и кожу передней брюшной стенки. Обработка послеоперационного шва 5% раствором йода. С целью профилактики послеоперационных осложнений проводили курс неспецифической антибиотикотерапии цефамезином® (20 мг/кг, внутримышечно, 5 дней).

### ***Постановка пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении***

С целью контроля активности туберкулезной инфекции у зараженных модельных животных, а также оценки эффективности противотуберкулезного лечения осуществляли постановку внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным - АТР.

Исследование проводили через 30, 90 и 150 дней после заражения. АТР вводили экспериментальным животным внутрикожно на спине в зоне проекции инфицированной маточной трубы в концентрации 2 мкг/мл в 0,1 мл физиологического раствора. Результаты внутрикожной пробы учитывали через 72 часа после постановки, определяя диаметр эритемы в миллиметрах. Результат оценивали, как положительный при появлении эритемы в области введения препарата.

### ***Определение гематологических и биохимических показателей периферической крови***

Исследование проводили до заражения, через 30, 90, 150 дней от момента инокуляции МБТ. Забор крови осуществляли из краевой ушной вены.

Гематологическое исследование выполняли на аппарате Emerald (Abbot, США). Регистрируемые показатели: гемоглобин (г/л); эритроциты ( $10^{12}/л$ ); скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч); тромбоциты ( $10^9/л$ ); лейкоциты ( $10^9/л$ ); лейкоцитарная формула: сегментоядерные нейтрофилы (%); палочкоядерные нейтрофилы (%); лимфоциты (%); моноциты (%), эозинофилы (%), базофилы (%).

Биохимическое исследование сыворотки крови выполняли на аппарате «Синхрон» («Бэкман», США). Регистрируемые показатели: общий белок (г/л), альбумины (г/л), глобулины (г/л), коэффициент альбумины/глобулины, общий билирубин (мкмоль/л); глюкоза (ммоль/л); мочевины (ммоль/л); креатинин (ммоль/л); С-реактивный белок (мг/л); ГГТП, активность АЛТ и АСТ (Ед/л).

### ***Компьютерная томография легких***

Проводилась для исключения генерализации специфического процесса через 30 дней после инокуляции МБТ. Компьютерная томография легких выполнялась на томографе ToshibaAquilion 32.

Техническая характеристика аппарата: Гентри:

- Апертура 720 мм
- Поля сканирования 180,240,320,400,500 мм
- Углы наклона  $\pm 30$  градусов
- Толщина срезов 0,5 мм, 1 мм, 2 мм, 3 мм, 4 мм, 6 мм, 8 мм
- Время сканирования: для 229 градусов – 0,32 с, для 360 – 0,5 с, 0,75 с, 1с, 1,5 с, 2с,3 с (0,4 с – опция)
- Время сканирования для сканограммы: произвольно от 2 до 14 с
- Система детекции: высокоэффективный твердотельный детектор с 896 каналов X 64 элемента; сбор данных 896 x 32 ряда;
- Напряжение на рентгеновской трубке: 80,100,120 и 135 кВ
- Ток рентгеновской трубки от 10 до 500 мА с приращением 10 мА (от 10 мА до 50 мА – шаг 0,5 мА)
- Мощность излучения рентгеновской трубки: 7500 кНУ;
- Скорость охлаждения анода трубки: 1386 кНУ/мин;
- Угол расхождения пучка рентгеновской трубки 49,2 градуса;

Стол пациента: вертикальное перемещение, минимальная высота примерно 300 мм (высота стола), рабочий ход 644 мм. Рентгеновская трубка: Megacool. Скорость охлаждения: 1368 кНУ/мин.

Сканирование проводилось в программе Pediatric 1,0 при заранее установленных настройках: напряжение на рентгеновской трубке: 80,0 кВ, сила тока на рентгеновской трубке 150 мА, толщина томографического слоя 1,0 мм/0.0:1, размер матрицы изображения 512x512 пикселей. Время ротации трубки 0,5 с. Toshiba Aquilion 32.

### ***Методика выполнения диагностической лапароскопии***

Диагностическая лапароскопия с использованием 5 мм оптики выполнялась через 30 дней от момента инокуляции МБТ модельным животным всех групп (n=27) под комбинированным общим обезболиванием: внутримышечное введение (в ягодичную мышцу) препарата для анестезии Золетила в дозе 25 мг/кг (золозепам + тилетамин, Вирбак СА, Франция) и 2% - 1,0 мл раствора миорелаксанта Рометар (Xylazinum, Биовет, Чехия). Для наложения пневмоперитонеума проводили разрез длиной 5 мм по срединной линии живота в средней ее трети. Под визуальным контролем осуществляли постановку одного 5 мм бокового порта для инструментов (Karl Storz, Germany). Осуществляли визуальную оценку результатов моделирования: наличие признаков воспаления в области маточных труб и маточных рогов, проводили забор материала (биопсия маточной трубы) для бактериологического исследования.

### ***Гистеросальпингография***

Гистеросальпингографическое исследование выполнено экспериментальным животным через 30 дней (1 серия) и через 150 дней (2 серия) от моделирования туберкулезного сальпингита непосредственно перед эвтаназией на аппарате рентгеновском диагностическом передвижном палатном I2П5 в условиях лапаротомного доступа. Контрастное вещество - урографин.

Учитывая анатомические особенности экспериментальных животных, и, как следствие, невозможность выполнения ГСГ по стандартной методике, гистеросальпингографическое исследование проводили следующим образом. Положение модельного животного «на спине», конечности фиксируются на

специальном станке в максимально вытянутом положении. После выполнения комбинированного общего обезболивания и обработки операционного поля, выполняли релапаротомию по вышеописанной методике, в маточные рога вводили водорастворимое контрастное вещество (урографин 75 мг/мл) по 1 мл в каждый рог. Рентгеновские снимки выполняли сразу после введения, через 5 и 10 минут после введения. Результат оценивали по наличию контрастного вещества в брюшной полости.

### ***Определение фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов***

Перитонеальные макрофаги получали путем промывания брюшной полости эвтаназированных кроликов средой 199, содержащей 10% сыворотки крупного рогатого скота и 5МЕ/мл гепарина. Клеточную взвесь пМф ( $1 \cdot 10^6$ ) помещали на пластиковые одноразовые чашки Петри, инкубировали при  $+37^\circ\text{C}$  в течение 1 часа в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$ . После удаления пМф, не прикрепившихся к монослою, добавляли взвесь дрожжевых клеток рода *Saccharomyces cerevisiae* ( $1 \times 10^7$  клеток на чашку), предварительно опсонизированных сывороткой мышей, инкубировали в течение 1 и 2,5 часов, двукратно отмывали, фиксировали 70° этанолом, окрашивали гематоксилином и эозином. Подсчет проводили при 80-кратном увеличении. По полученным данным вычисляли: фагоцитарную активность Мф (ФА) - процент Мф, вовлеченных в фагоцитоз; фагоцитарное число (ФЧ) - среднее количество дрожжевых клеток, поглощенных одним пМф; показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ) - количество дрожжевых клеток, переваренных Мф за 1,5 часа культивирования; индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) – отношение ФЧ за 1 час культивирования к ФЧ за 2,5 часа культивирования.

### ***Бактериологическое исследование***

Бактериологические исследования осуществляли через 30 дней (первая серия опыта) и 150 дней (вторая серия опыта) от момента инокуляции инфекта при дозированном посеве биоптатов или гомогенатов слизистой оболочки маточной

трубы на плотную яичную среду Левенштейна-Йенсена методом серийных разведений. Нижняя граница чувствительности метода –  $2 \times 10^3$  КОЕ МБТ.

### *Патоморфологическое исследование*

Патоморфологическое исследование включало в себя некропсию, макроскопическое исследование, гистологическое исследование внутренних органов. После эвтаназии животные были тщательно обследованы на предмет наружных патологических признаков. Было проведено исследование состояния грудной и брюшной полости и макроскопическое исследование внутренних органов, осуществлен отбор материала (легкие, селезенка, маточные рога, маточные трубы, печень) для последующей фиксации в 10% растворе нейтрального формалина.

После фиксации кусочки органов для дальнейшего микроскопического исследования помещались в специальные пластиковые кассеты, маркировались и проходили дальнейшие этапы гистологической подготовки: проводка в спиртах возрастающей концентрации (с помощью автоматического процессора Tissue-TekVip 5Jr (Sakura, Япония)), заливка в парафин (гистологический процессор конвейерной заливки парафином «Tissue-Tek@AvtoTECtm»), нарезка (санный микротом «Termo scientific» Microm HM 43) с размещением срезов на предметные стекла, депарафинизация и окраска готовых гистологических препаратов гематоксилином и эозином, по Цилю-Нельсену. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе Nikon Ci-S с видеоцифровой обработкой изображений для архивации материала и дальнейшей обработки.

При проведении морфометрии в исследование включены микропрепараты дистального, среднего и проксимального третей как левого, так и правого рогов с прилежащей жировой клетчаткой, а также микропрепараты левых и правых яичников, извлеченные от 33 экспериментальных животных. Легкие исследовались у 4 животных из группы 2 (контроль заражения, n=2) и группы 4 (ПТП+МСК, n=2); селезенка - у всех инфицированных животных из подопытных групп первой и второй серии.

Всего из каждого маточного рога взято на исследование не менее 9 участков и приготовлено не менее 18 срезов. Оценивали: выраженность и толщину «подушки»/«валика» слизистой оболочки, количество желез, выраженность фиброза, толщину слизистой оболочки, собственной пластинки, мышечной оболочки, инфильтрированность лейкоцитами и нейтрофилами, количество сосудов, количество складок эндометрия (таблица 8). Для выявления микобактерий проведено окрашивание по Цилю-Нельсену. Исследования выполнены при консультировании д.м.н., профессора Б.М.Ариэля, научного консультанта патологоанатомического отделения ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России.

Таблица 8 - Протокол оценки морфометрических параметров маточных рогов и маточных труб у экспериментальных животных

Описание	Норма – архитектоника сохранена, все слои органа структурны и состоятельны. При анализе материала маточных рогов значение имеет фаза цикла и индивидуальные структурные особенности (толщина слоев, диаметр просвета, величина органа) – эти показатели должны быть органичны.
Диаметр среза на стекле (мм)	
выраженность «подушки»/«валика» СО -слизистой оболочки (0-1-2-3)	0 — отсутствует 1 — слабовыражена, занимает 1/3 просвета 2 — выражена, занимает 1/2 просвета 3 — выражена, занимает 2/3 просвета
Толщина подушки/валика, мм	Имеет количественное значение
Количество желез в «подушке»	0 — отсутствуют 1 — не более 1/4 2 — не более 2/4 3 — более 3/4
Фиброз «подушки»	0 — нет 1 — слабовыражен 2 — умеренновыражен 3 — значительно выражен
Толщина СО (мм) - слизистой оболочки вне зоны подушки (среднее)	Признак количественный, зависит от фазы.

арифметическое на 5 полей зрения, ув.х10)	
Толщина СП (мм) - собственной пластинки вне зоны подушки (среднее арифметическое на 5 полей зрения ув.х10)	Признак количественный, зависит от фазы
Количество СклЭ — складок эндометрия	Имеет количественное значение
Количество желез (1мм <sup>2</sup> ) — на ув. х10 изучалось 5 полей зрения (каждое поле соответствует 1мм <sup>2</sup> )-бралось среднее арифметическое	Имеет количественное значение
Толщина МО в зоне валика (мм) — мышечной оболочки (среднее арифметическое на 5 полей зрения ув.х10)	Имеет количественное значение
Толщина МО вне зоны валика (мм) — мышечной оболочки (среднее арифметическое на 5 полей зрения ув.х10)	Имеет количественное значение
Толщина ПО (мм) — подсерозной основы (среднее арифметическое на 5 полей зрения ув.х10)	Имеет количественное значение
Децидуальность фибробластов СО (0-1-2-3)	0 — не выражена 1 — слабовыражена (менее 25% клеток в поле зрения при ув. х40) 2 — умеренновыражена (25-50%) 3 — значительно выражена (более 50%)
Инфильтрированность СО Лф (0-1-2-3) (среднее значение на 5 полей зрения ув. х40)	0 — нет 1 — слабая (1-5 клеток в поле зрения ув.х40) 2 — умеренная (6-15 клеток в поле зрения ув.х40) 3 — выраженная (более 15 клеток в поле зрения ув.х40)

Инфильтрированность СО Нф (0-1-2-3) (среднее значение на 5 полей зрения ув. х40)	0 — нет 1 — слабая (1-3 клеток в поле зрения ув.х40) 2 — умеренная (4-10 клеток в поле зрения ув.х40) 3 — выраженная (более 10 клеток в поле зрения ув.х40)
Отек СО (0-1-2-3)	0 — нет 1 — слабо выражен 2 — умеренно выражен 3 — значительно выражен
Фиброз (0-1-2-3)	0 — нет 1 — слабо выражен 2 — умеренно выражен 3 — значительно выражен
Фибробласты(0-1-2-3) среднее арифметическое % на 5 полей зрения ув.40	0 – отсутствуют 1 – занимают до 35% площади поля зрения 2 – занимают до 70% площади п/з 3 – занимают более 70%
Сосуды СО количество в подушке (мм2) на ув. х10	Имеет количественное значение
Сосуды СО (среднее арифметическое на 5 полей зрения ув. х40)	Имеет количественное значение
Полнокровие (0-1-2-3)	0 — нет 1 — слабовыражено 2 — умеренновыражено 3 — значительно выражено
ТБС (0-1-2-3)	0 — нет морфологических данных за гранулематозное воспаление 1 — единичные эпителиоидно-клеточные гранулемы типичного для туберкулеза строения 2 — множественные эпителиоидно-клеточные гранулемы типичные для туберкулеза 3 — казеозный некроз с эпителиоидно-клеточной реакцией, типичной для туберкулезного воспаления
Циль-Нельсен (0-1)	0 — реакция негативна 1 — реакция позитивна (выявляются МБТ)
П/в фиброз (0-1-2-3)	0 — не выражен 1 — слабо выражен 2 — умеренно выражен 3 — значительно выражен



### ***Комплексная терапия экспериментального туберкулеза женских половых органов***

Противотуберкулезную терапию начинали при положительных результатах внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (в виде эритемы размером  $15,7 \pm 3,5$  мм) через 1 месяц от момента заражения с использованием изониазида (ОАО "Мосхимфармпрепараты им.Н.А.Семашко" Россия, внутримышечно, 10 мг/кг), рифампицина (Маклеодз Фармсьютикалз ЛТД, Индия, внутривенно, 10 мг/кг), этамбутола (Люпин ЛТД, Индия, внутривенно, 20 мг/кг) и перхлорона (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, ОАО «Фармасинтез» Россия, внутривенно, 15 мг/кг). Аллогенные МСК в концентрации 5 млн/мл, меченные прижизненным красителем РКН 26 (Sigma-Aldrich, США), вводили однократно через 2 месяца химиотерапии под серозную оболочку левого маточного рога кроликам 4 группы в виде клеточной суспензии в физиологическом растворе (рисунок 4).

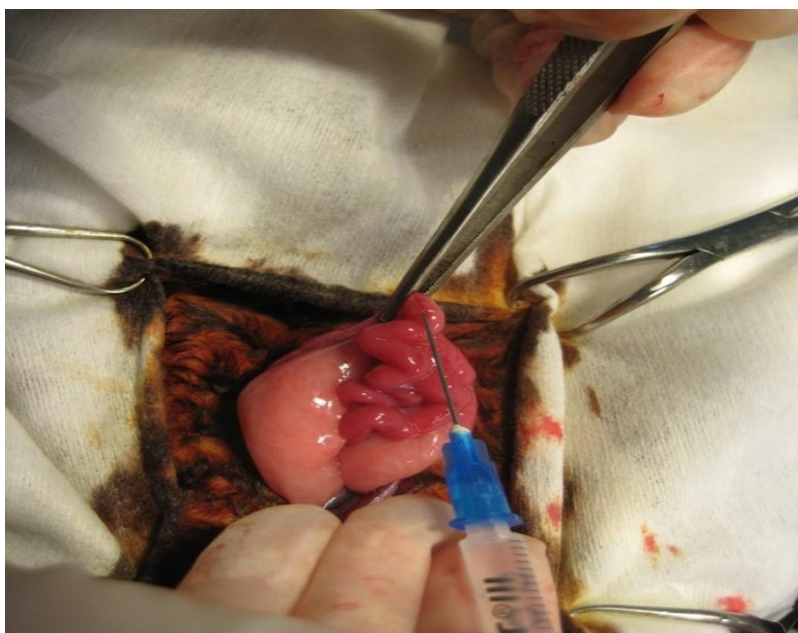


Рисунок 4 - Введение аллогенных МСК под слизистую оболочку зараженной маточной трубы модельным животным из 4-ой группы (кролик № 15)

### ***Методика выделения и культивирования стромальных клеток костного мозга***

Выделение и культивирование клеток выполнено в Центре клеточных технологий ФГБУН "Институт цитологии" РАН совместно с к.б.н., старшим научным сотрудником лаборатории клеточных биотехнологий Н.М. Юдинцевой. Для получения МСК использовали метод аспирации. Извлекали костный мозг из тазобедренной кости кроликов (n=3) с последующим лизисом эритроцитов, как описано в работе Gudleviciene et al. (2015).

Клетки высевали в чашки Петри с концентрацией  $0,5 \times 10^6$  кл/см<sup>2</sup>, помещали в инкубатор с 5% CO<sub>2</sub> при +37°C и культивировали в среде DMEM/F12, содержащей 10% FBS (Fisher Scientific, Карлсбад, Калифорния, США) и 50 мкг / мл гентамицина (Gibco®; Life Technologies, Карлсбад, Калифорния, США). Неадгезировавшие клетки удаляли через 2 суток при последующей замене среды. После достижения культурой конfluence до 80% выполняли пассирование клеток с помощью раствора смеси ферментов трипсина/ЭДТА (0,25/0,02%) (Gibco, США). В эксперименте использовали клетки 4-5-го пассажей.

Иммунофенотипирование клеток выполняли с помощью моноклональных антител Abcam (США) на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter). Относительное количество позитивных клеток по иммунофенотипическим маркерам CD90+ и CD105+, характерным для МСК, составило 81% и 92% (соответственно), гемопоэтический маркер CD45+ отсутствовал.

В качестве прижизненной метки использовали краситель PKH 26 (1 kit Lot 122k 0428 PKH 26 RED Fluorescent cell inker minikit, Sigma-Aldrich, США). Введение красителя в клетки осуществляли по стандартной методике Ibertine К.Н., Gee М.Н. (1996).

Выявление в ткани клеток, содержащих краситель, выполняли с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции. Ткань заключали в раствор «Tissuetec» (криогель) и замораживали в жидком азоте путем многократного погружения. Криосрезы толщиной 15-20 мкм готовили на криотоме. Срезы помещали на

предметные стекла «super frost» и фиксировали 10%-ным раствором формалина. Для окраски ядер клеток после фиксации срезы выдерживали в течение 5 мин в 1%-ном растворе красителя DAPI (4,6-диамидино-2-фенилиндол дигидрохлорид). Затем препараты трижды отмывали физиологическим солевым раствором PBS. В качестве заключающей среды использовали Mounting medium (Pharmacia Biotech., Швеция). Идентификацию окрашенных клеток проводили с помощью конфокального микроскопа LeicaTCSSEL (Zeiss, Германия). Для возбуждения флуоресценции использовали аргоновый лазер с длиной волны 488 нм.

### ***Эвтаназия модельных животных***

Модельных животных в обеих сериях экспериментов выводили путем введения в латеральную вену уха препарата для анестезии золетила в дозе в 5 раз, превышающей терапевтическую, через 150 дней от момента инокуляции МБГ.

### ***Статистические методы анализа полученных данных***

Процедура статистического анализа материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и Statistica 7.0 for Windows (Stat Soft Inc., США) с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего арифметического (m) для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Критическое значение уровня значимости (p) для проверки нулевых гипотез принимали  $p < 0,05$ . Для оценки эффективности лечения применяли метод дисперсионного анализа для зависимых выборок (ANOVA Repeated).

### Глава 3. Результаты клинической части исследования

#### 3.1 Клинико-лабораторная характеристика обследованных женщин

Основными жалобами, которые выявляли у 131 женщины, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов (основная группа) и 129 больных из группы риска (группа сравнения) являлись: нарушение репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности), хронические тазовые боли продолжительностью от 6 месяцев и более, диспареуния, альгоменорея, требующие прием НПВС от 1 до 3-х дней, повышение температуры тела до субфебрильных значений от 1 месяца до 10 лет и более, при отсутствия явных причин. Общеинтоксикационные симптомы включали в себя: слабость, ночную потливость, ознобы, быструю утомляемость, потерю веса, снижение работоспособности (рисунок 5).

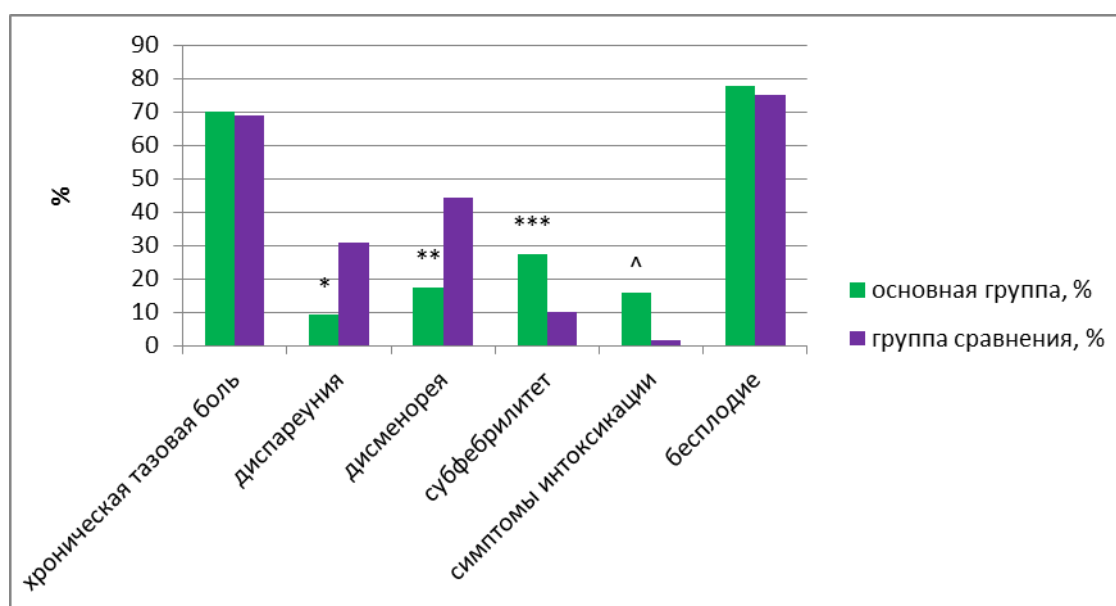


Рисунок 5 - Структура жалоб у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения. Примечание: \*-  $p < 0,01$ , \*\* -  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , ^  $p < 0,001$  относительно группы сравнения.

Примечательно, что в основной группе в 3 раза чаще больные предъявляли жалобы на длительный субфебрилитет ( $p = 0,00033$ ). Что касается общеинтоксикационных симптомов, которые встречались у 16% больных в основной группе, в группе сравнения практически отсутствовали ( $p < 0,001$ ).

Хронические тазовые боли отмечались больными одинаково часто, но, следует отметить, что в основной группе женщины достоверно в 2 раза реже отмечали альгоменорею и в 3 раза - диспареунию и ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ).

Отягощенный фтизиатрический анамнез выявлен у 44 (33,58%) женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и включал в себя контакт с больными туберкулезом у 37 женщин (28,24%), у 7- вираж туберкулиновых проб в детстве (5,34%), перенесенный ранее экстрагенитальный туберкулез, установленный на основании лучевых, бактериологических и гистологических методов исследования у 36 обследованных (27,5%) (таблица 9). В группе сравнения отягощенный фтизиатрический анамнез выявлен у 13 женщин (10%,  $p < 0,001$  по сравнению с основной группой) женщин: в 7 случаях был контакт с больными туберкулезом, у 4- эффективно пролеченный ранее подтвержденный туберкулез легких, у двух вираж туберкулиновых проб в детстве.

Таблица 9 - Структура экстрагенитальных форм туберкулеза у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов

Экстрагенитальный туберкулез	n	%
Туберкулез легких	13	9,92
Туберкулез мочевыделительной системы	12	9,16
Абдоминальный туберкулез	8	6,10
Туберкулез лимфатических узлов	5	3,81
Туберкулезный спондилит	2	1,52
Туберкулезный кератоувеит	1	0,76
Туберкулезный менингит	1	0,76

Туберкулез мочевыделительной системы был установлен на основании клиничко-рентгенологического, бактериологического, гистологического обследования, представлен: у 12 больных туберкулезным папиллитом одной или обеих почек, который в одном случае сочетался с туберкулезом мочевого пузыря и в одном случае – с туберкулезом мочеточника. Во всех указанных клинических наблюдениях в период проведения настоящего исследования экстрагенитальный туберкулезный процесс расценивался как неактивный – фаза клинического излечения. Абдоминальный туберкулез был диагностирован на основании

гистологического исследования, в одном случае осложненный туберкулезом толстой кишки с некрозом и формированием свищей. При оценке рисков туберкулезной инфекции половых органов у женщин с отягощенным фтизиатрическим анамнезом, было установлено, что перенесенный абдоминальный туберкулез увеличивает вероятность туберкулеза половых органов в 1,066 раз, туберкулез мочевыделительной системы в 1,101 раз, легких – в 1,120 раз, туберкулез периферических лимфатических узлов – в 1,040 раз ( $p \leq 0,05$ ).

В структуре генитального туберкулеза среди женщин основной группы туберкулезный сальпингит установлен у большинства обследованных: 99,2%. Туберкулезный эндометрит установлен у 20 больных (15,26%). Яичники и шейка матки не были вовлечены в туберкулезный процесс ни в одном из клинических наблюдений.

#### Характеристика менструальной и репродуктивной функции

Регулярный менструальный цикл наблюдался у 80 больных основной группы (61,07 %) и у 70 (54,26%) женщин из группы сравнения ( $p > 0,05$ ). (таблица 10).

Таблица 10 - Характеристика менструального цикла у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Показатель	Группа наблюдения		p
	Основная группа n=131 (M±m)	Группа сравнения n=129 (M±m)	
Возраст менархе, (лет)	12,96±1,32	13,29±1,35	<0,05
Продолжительность менструального цикла (дни)	28,3±1,77	27,87±2,27	>0,05
Длительность менструации (дни)	4,8±1,54	4,9±1,44	>0,05
Опсоменорея (n)	20(15,26%)	25 19,37)	>0,05
Пройоменорея (n)	31 (23,66%)	34 (26,35%)	>0,05
Гипо-олигоменорея (n)	28 (21,37%)	8 (6,20%)	<0,001
Гиперполименорея (n)	22(16,79%)	40 (31,01%)	

При анализе структуры регулярного менструального цикла показатели в группах обследованных были сравнимы по продолжительности менструального цикла, длительности периода менструальных выделений ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что нарушение менструального цикла по типу олигоменореи встречалось достоверно чаще в группе женщин, перенесших генитальный туберкулез ( $p < 0,001$ ), а гиперполименорея отмечена у большинства женщин из группы сравнения ( $p < 0,001$ ) (рисунок 6).

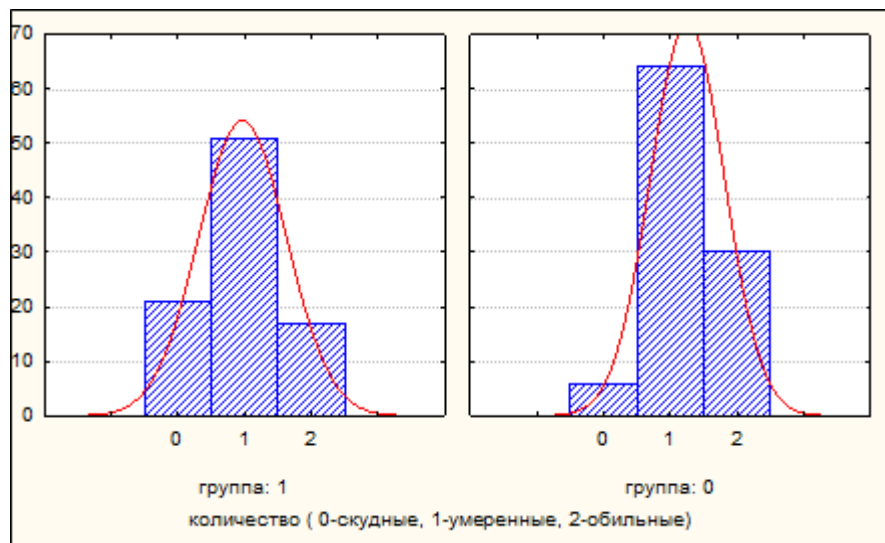


Рисунок 6 - Характер менструального кровотечения у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения  
Примечание: 0 – группа сравнения, группа 1- женщины, пролеченные по поводу туберкулеза половых органов.

Анализ репродуктивной функции показал, что 102 (77,86%) женщины, перенесшие туберкулезную инфекцию половых органов и 97 (75,19%) в группе сравнения ( $p > 0,05$ ) страдали бесплодием средней продолжительностью  $6,165 \pm 0,619$  лет и  $4,067 \pm 0,39$  года, соответственно ( $p = 0,000216$ ), в то же время 29 (22,14%) женщин из основной группы и 32 (24,8%) из группы сравнения жалобы на бесплодие не предъявляли (таблица 11).

Таблица 11 - Структура бесплодия в анамнезе у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Бесплодие	Группы обследованных женщин		p
	Основная группа n=102	Группа сравнения n=97	
Первичное бесплодие	58 (56,9%)	48 (49,5%)	<0,05
Вторичное бесплодие	44 (43,1%)	49(50,5%)	

Обследованные женщины одинаково часто имели нарушение репродуктивной функции, но в структуре бесплодия у женщин, перенесших туберкулезную инфекцию половых органов и специфическую полихимиотерапию, имеет место достоверное преобладание первичного нарушения репродуктивной функции над вторичным ( $p < 0,05$ ), что соотносится с многочисленными данными о первичном бесплодии, именно как наиболее значимом проявлении генитального туберкулеза (Sharma J.B., 2015). Среди женщин основной группы отмечен также достоверно более продолжительный период вторичного бесплодия, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

Между исходами предыдущих беременностей в сравниваемых клинических группах, независимо от сохранности репродуктивной функции, достоверных различий не выявлено (таблица 12).

Таблица 12 - Особенности исхода беременности в анамнезе у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Исход беременности (п)	Вторичное бесплодие		p	Сохранная репродуктивная функция		p
	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=49)		Основная группа (n= 29)	Группа сравнения (n=32)	
Роды	17	19	$>0,05$	8	6	$>0,05$
Искусственный аборт	23	29	$>0,05$	10	4	$>0,05$
Внематочная беременность	6	4	$>0,05$	2	1	$>0,05$
Невынашивание беременности (самопроизвольный аборт и неразвивающаяся беременность)	13	23	$<0,05$	4	6	$>0,05$

Самыми частыми исходами беременности в обеих группах являлись: искусственное прерывание беременности (25,1% и 25,6% соответственно,  $p > 0,05$ ) и роды (17,6% и 19,4% соответственно,  $>0,05$ ). Родоразрешение путем кесарева



сечения по различным показаниям встречалось одинаково часто в обеих сравниваемых клинических группах (3,81% и 3,88%, соответственно,  $p>0,05$ )

Среди женщин обеих групп, страдающих первичным бесплодием, у больных, перенесших туберкулез половых органов, достоверно чаще встречалась двусторонняя окклюзия маточных труб (таблица 13).

Таблица 13- Оценка проходимости маточных труб методом гистеросальпингографии в анамнезе у женщин с первичным бесплодием, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Исследуемые параметры	Основная группа (n=58)		Группа сравнения(n=48)		p
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	
Пройодимость обеих маточных труб сохранена	16	27,6	36	75	<0,05
Сохранена проходимость одной маточной трубы	15	25,9	10	20,8	>0,05
Окклюзия маточных труб	27	46,6	2	4,1	<0,05

Анализируя данные анамнеза обследованных женщин, согласно проведенным ранее диагностическим и лечебным мероприятиям у женщин обеих групп выявляли в анамнезе следующую сопутствующую гинекологическую патологию (рисунок 7, таблицы 14-17).

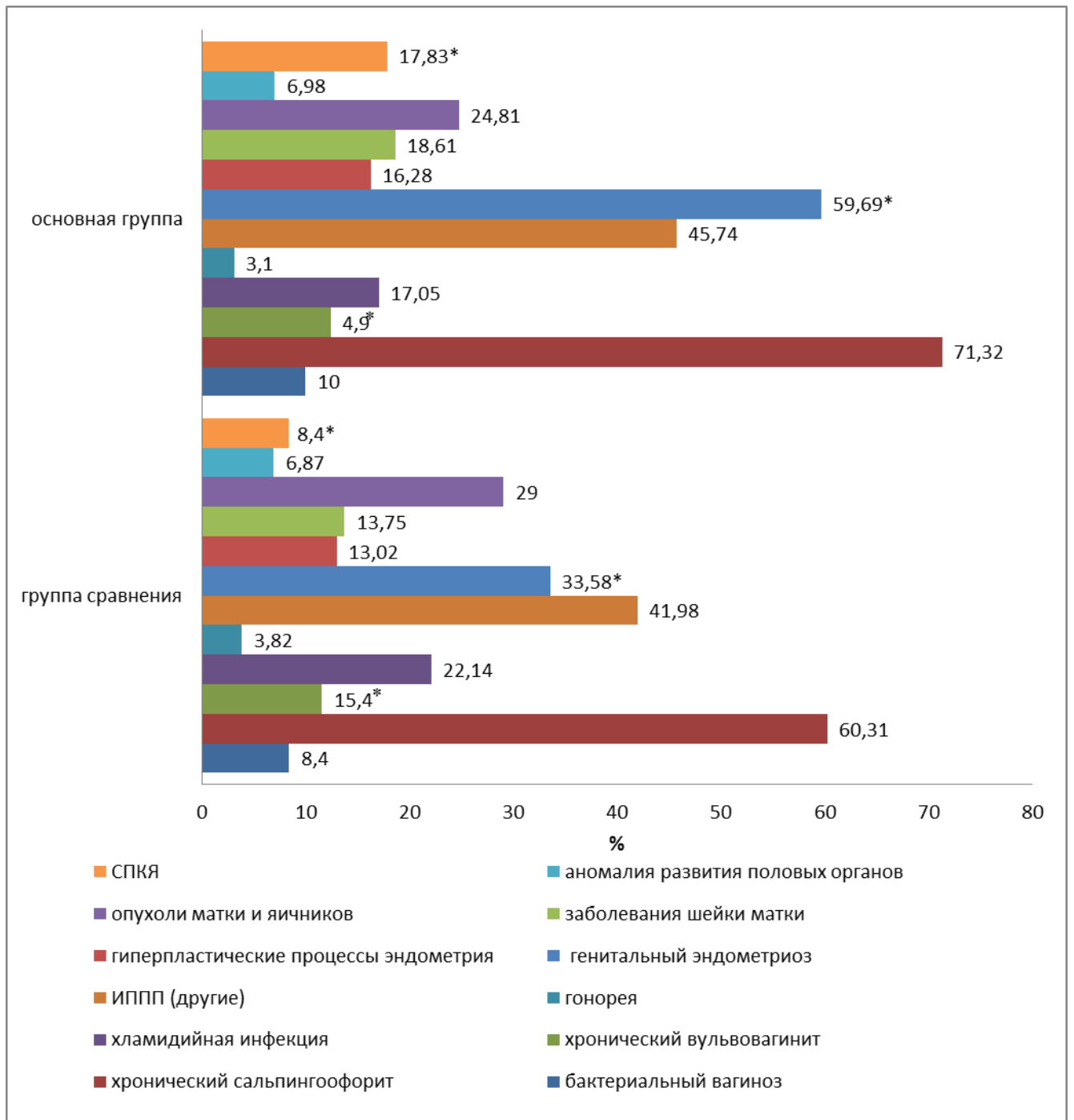


Рисунок 7- Структура гинекологических заболеваний в анамнезе у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Таблица 14 - Структура генитального эндометриоза в анамнезе у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Структура генитального эндометриоза	Основная группа (n=131)		Группа сравнения (n=129)		p
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	
Наружный генитальный эндометриоз	31	23,66	58	44,96	<0,05
НГЭ I ст	19	14,5	38	29,46	<0,01
НГЭ II ст	4	3,05	6	4,65	>0,05
НГЭ III ст	6	4,58	10	7,75	>0,05
НГЭ IV ст	2	1,52	4	3,1	>0,05
Аденомиоз	13	9,92	19	14,73	>0,05

Таблица 15 - Структура гиперпластических процессов эндометрия в анамнезе у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Структура гиперпластических процессов эндометрия:	Основная группа n=131		Группа сравнения n=129		p
	Абсолютное количество, n	%	Абсолютное количество, n	%	
Гиперплазия эндометрия	9	6,87	5	3,88	>0,05
Полип эндометрия	8	6,15	16	12,4	>0,05

Таблица 16 - Структура заболеваний шейки матки в анамнезе у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Структура гинекологических заболеваний	Основная группа n=131		Группа сравнения n=129		p
	Абсолютное количество, n	%	Абсолютное количество, n	%	
Заболевания шейки матки:	18	13,74	21	18,61	<0,05
полип цервикального канала	1	0,76	7	5,43	<0,05
дисплазия шейки матки 1 ст	1	0,76	1	1	>0,05
дисплазия шейки матки 2 ст	2	1,52	1	1	>0,05
Хронический цервицит	14	10,7	12	9,3	>0,05

Таблица 17 - Структура опухолей матки и яичников в анамнезе у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Структура гинекологических заболеваний	Основная группа n=131		Группа сравнения n=129		p
	Абсолютное количество, n	%	Абсолютное количество, n	%	
Опухоли матки и яичников:	38	29	32	24,81	>0,05
Миома матки	25	19,08	23	17,83	>0,05
Опухоли и опухолевидные образования яичников	13	9,92	9	6,98	>0,05

Среди аномалий развития половых органов в основной группе больных у одной женщины – рудиментарный функционирующий маточный рог, у остальных – двурогая матка, в группе сравнения – у 5 двурогая матка, у трех внутриматочная перегородка, у – одной седловидная матка. Среди опухолей и опухолевидных образований яичников встречались: фолликулярные кисты яичников, кисты желтого тела, параовариальные кисты, зрелая тератома.

Анализируя сопутствующую гинекологическую патологию обследованных женщин, наиболее часто встречающимся заболеванием в обеих группах являлся хронический сальпингофорит, а также инфекции, передающиеся половым путем (трихомониаз, сифилис, уреоплазменная и микоплазменная инфекции). В обеих группах перенесенная хламидийная инфекция и гонорея учитывались отдельно от остальных инфекций, передающихся половым путем, в связи с высокой частотой поражения маточных труб при данных заболеваниях. У женщин, перенесших туберкулезную инфекцию половых органов, отмечалась высокая частота гормонально зависимых заболеваний: миома матки, гиперплазия эндометрия, наружный генитальный эндометриоз. У женщин из группы сравнения встречаемость наружного генитального эндометриоза, СПКЯ и полипов цервикального канала была достоверно выше ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ).

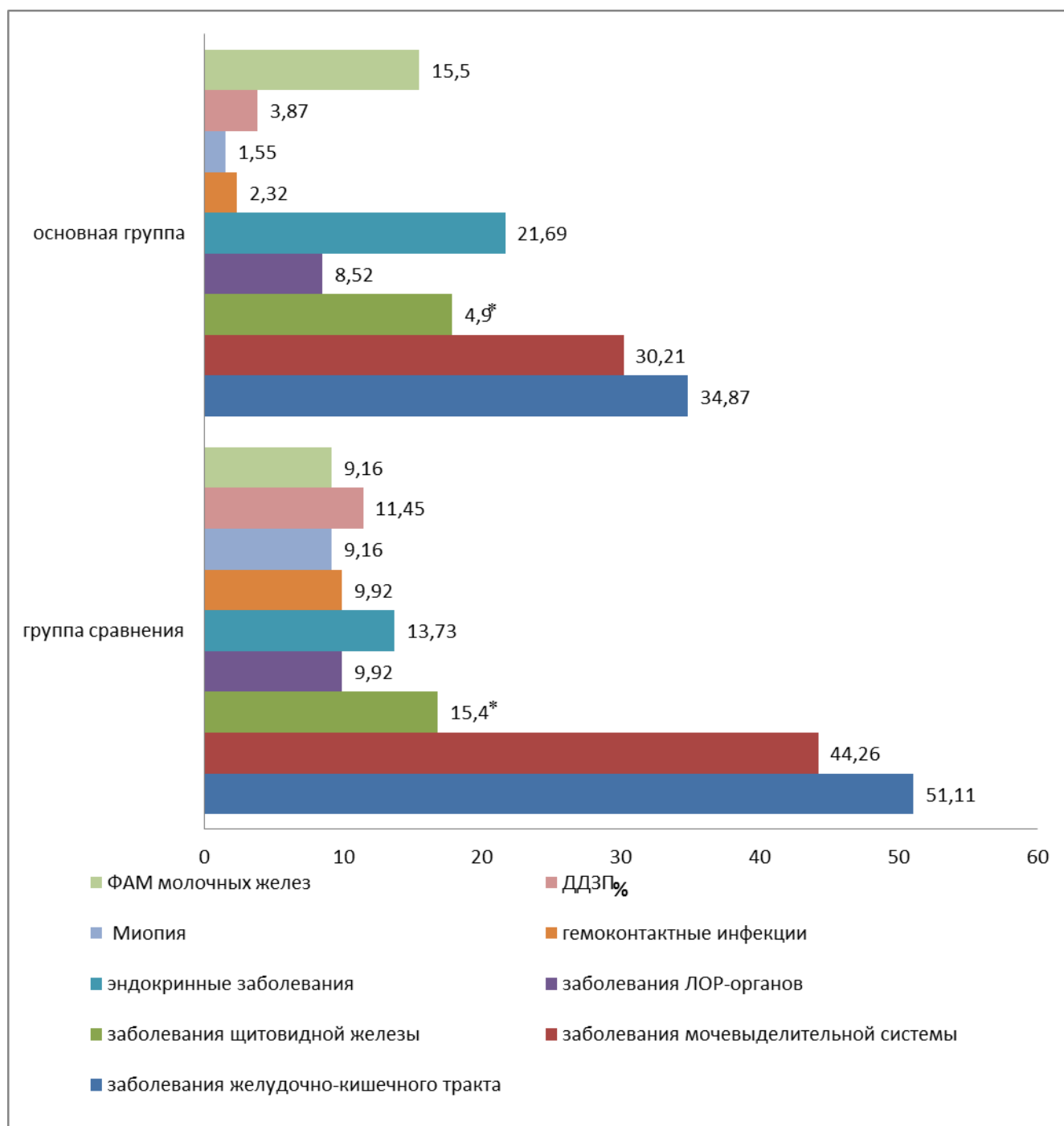


Рисунок 8 - Структура сопутствующей соматической патологии у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Среди сопутствующей соматической патологии у женщин, как в основной группе, так и в группе сравнения, преобладали болезни желудочно-кишечного тракта и заболевания мочевыделительной системы, достоверно чаще у женщин основной группы выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта, гемоконтактные инфекции, дегенеративно-дистрофические заболевания

позвоночника, заболевания органов зрения (рисунок 8). Часто встречалось аутоиммунное поражение щитовидной железы с нормальной или сниженной функцией.

Характер ранее перенесенных оперативных вмешательств.

Показаниями к проведению оперативных вмешательств на органах малого таза и брюшной полости у обследованных женщин являлись: длительный болевой синдром, длительный субфебрилитет, бесплодие, непроходимость маточных труб по результатам гистеросальпингографии, наличие образований в области придатков матки по результатам ультразвукового исследования.

Лапаротомия проведена 14 женщинам (10,69%) основной группы, дважды у трех (2,29%). Среди обследованных женщин группы сравнения лапаротомия была выполнена 7 женщинам (5,43%),  $p=0,08$  (таблицы 16 и 17).

Таблица 16 - Структура ранее выполненных гинекологических оперативных вмешательств лапаротомным доступом у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Название операции	Основная группа (n=14)		Группа сравнения(n=7)	
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%
Диагностическая лапаротомия	1	7,14	0	0
Адгезиолизис	3	21,42	0	0
Операции на придатках матки:	4	28,56	0	0
Односторонняя аднексэктомия	3	21,42	0	0
Двусторонняя аднексэктомия	1	7,14	0	0
Оперативные вмешательства на яичниках:	7	50	3	42,85
Ушивание яичника по поводу апоплексии	3	21,42	1	14,28
Резекция яичников	4	28,57	2	28,57
Оперативные вмешательства на маточных трубах:	4	28,57	2	28,57
Односторонняя тубэктомия				

Примечание: статистических различий исследуемых показателей не выявлено,  $p > 0,05$

В одном случае в основной группе выполнялось удаление лимфоидной кисты брыжейки тонкой кишки.

Лапароскопия в анамнезе была выполнена 33 женщинам основной группы (25,19%), из них у двух женщин - 2 лапароскопии, у двух – 3, у одной -5 лапароскопий. В группе сравнения лапароскопия была произведена 23 больным (17,83%), из них у двух женщин выполнено по 2 лапароскопии (таблица 17).

Таблица 17- Структура ранее выполненных лапароскопическим доступом гинекологических оперативных вмешательств у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Название операции	Основная группа (n = 130)		Группа сравнения (n = 129)		
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	
Диагностическая лапароскопия	7	5,38	5	3,88	
Адгезиолизис (однократно)	7	5,38	0		
Адгезиолизис (трижды)	1	0,77			
Операции на маточных трубах:	5	3,85	0	0	
	4	3,08	0	0	
Сальпингонеостомия, туботомия (однократно)	1	0,77	0	0	
Сальпингонеостомия (дважды)					
Миомэктомия	3	2,31	1	0,78	
Коагуляция эндометриoidных гетеротопий	1	0,77	4	3,10	
Оперативные вмешательства на яичниках	10	7,64	9	6,98	
	Резекция яичников	6	4,58	3	2,33
	Каутеризация яичников	1	0,77	0	0
	Цистэктомия	3	2,29	6	4,65

Примечание: статистических различий исследуемых показателей не выявлено,  $p > 0,05$

Анализируя полученные данные по частоте и характеру перенесенных операций на органах малого таза следует отметить, что изучаемые показатели статистически сравнимы в обеих клинических группах ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$ ).

Аппендэктомия выполнена 20 (15,38%) женщинам основной группы, лапароскопическую холецистэктомию перенесли три (2,29%) женщины, пластика паховой грыжи была выполнена одной женщине (0,76), транспозиция уретры имело место в одном случае. Среди женщин из группы сравнения аппендэктомия

проведена в 9 случаях (6,98%), у трех (2,33%) – лапароскопическая холецистэктомия, пластика паховой грыжи- у двух (1,55%)

Показаниями к гистероскопии и отдельному диагностическому выскабливанию полости матки и цервикального канала являлись: нарушение менструального цикла, обследование по поводу бесплодия, привычного невынашивания беременности, данные о наличии полипов эндометрия, цервикального канала и гиперплазии эндометрия по результатам ультразвукового исследования (таблица 18).

Таблица 18 - Структура ранее выполненных внутриматочных хирургических вмешательств у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Внутриматочные хирургические вмешательства	Основная группа (n = 131)		Группа сравнения (n = 129)	
	Абсолютное количество	%	количество	%
Гистероскопия	10	7,63	7	5,43
Раздельное диагностическое выскабливание матки, биопсия эндометрия	26	19,85	8	6,20

Различий в частоте проведенных гистероскопий в обследованных группах не выявлено,  $p > 0,05$ . Обращает на себя внимание большая частота диагностических выскабливаний у женщин, перенесших туберкулезную инфекцию половых органов, что может быть связано с более длительным периодом обследования и лечения по поводу бесплодия и нарушения менструальной функции в данной клинической группе.

### **3.2 Гормональное обследование у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения.**

Исследование гормонального статуса было проведено 30 женщинам, с подтвержденным диагнозом и эффективно пролеченным по поводу туберкулеза половых органов и 31 женщине группы сравнения (таблица 19), средний возраст  $31,11 \pm 0,93$  и  $28,74 \pm 0,83$  лет, соответственно ( $p > 0,05$ ).



Таблица 19 - Гормональная характеристика женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения на 2-3 д.м.ц.

Исследуемый параметр	Основная группа n=30 (M±m)	Группа сравнения n=31 (M±m)	Референсные значения (лаборатория БиоТехМед)	p
ФСГ (мМЕ/мл)	8,01±1,03	6,74±0,75	1,8-11,3	>0,05
ЛГ(мМЕ/мл)	6,0±0,62	5,74±0,58	1,1-8,7	>0,05
Эстрадиол	51,69±4,86	42,50±3,11	12,5 – 166	>0,05
Тиреотропный гормон, ТТГ	1,88±0,19	1,66±0,15	0,23 – 3,4	>0,05
Свободный Тироксин, СвТ4	13,74±0,37	14,22±0,33	10,2 – 23,2	>0,05
Тестостерон	2,45±0,19	2,22±0,19	0,5 – 4,3	>0,05
Пролактин, нг/мл	21,57±2,46	18,28±1,83	2 – 27,70 – фолликулиновая фаза 4,35-40 – лютеиновая фаза	>0,05

Среди женщин, перенесших туберкулез половых органов, при гормональном обследовании определялся достаточный двухфазный менструальный цикл в 7 случаях (23,3%), со средним показателем содержания прогестерона в крови во вторую фазу цикла  $46,2 \pm 3,29$  нмоль/л. У остальных женщин из этой клинической группы (76,7%) выявлена нормогонадотропная нормопролактинемическая недостаточность яичников, из них – у 10 больных (43,5%) наблюдалась хроническая ановуляция, у остальных – недостаточность лютеиновой фазы со средним показателем содержания прогестерона в крови равным  $19,49 \pm 2,56$  нмоль/л. В группе сравнения достаточный двухфазный менструальный цикл определен у 10 женщин (32,26%) со средним показателем содержания прогестерона в крови во вторую фазу  $41,4 \pm 2,47$  нмоль/л, у 67,74% - выявлена нормогонадотропная нормпролактинемическая недостаточность яичников, хроническая ановуляция наблюдалась у 7 обследованных (33,3%), у

остальных- недостаточность лютеиновой фазы со средним показателем содержания прогестерона в крови  $20,6 \pm 1,91$  нмоль/л.

Уровни тропных гормонов, тестостерона и пролактина в исследуемых клинических группах находились в пределах нормативных значений. В группе сравнения отмечалась тенденция к снижению уровня эстрадиола до промежуточного значения, достоверно не различаясь с основной группой. Выявлено повышение среднего значения антител к ТПО в обеих группах, что было связано с наличием АИТ у 5 (16,1%) женщин из группы сравнения и у двух (6,7%) женщин основной группы.

### 3.2.1. Анализ овариального резерва у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Оценка овариального резерва в группах обследованных больных проводилась до эндоскопического исследования и оперативных вмешательств на придатках матки, выполненных в процессе настоящего исследования.

При оценке овариального резерва учитывали интегрально возраст, базальные значения показателей содержания в крови ФСГ, АМГ, Ингибина В в крови и ультразвуковые параметры яичников в динамике менструального цикла (объем яичников и численность антральных фолликулов) (таблица 20).

Таблица 20 - Характеристика овариального резерва у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Исследуемые параметры	Основная группа n=28(M±m)	Группа сравнения n=28(M±m)	Референсные значения (лаборатория БиоТехМед)	p
ФСГ (мМЕ/мл)	8,21±1,1	6,89±0,84	1,8-11,3	>0,05
АМГ (нг/мл)	1,98±0,46	4,41±0,6	1 -12,6	<0,01
Ингибин В (пг/мл)	88,60±8,51	114,91±5,51	0-10 – низкий 10-45 – промежуточный 45-240 - нормальный	<0,05
Объем правого яичника, см <sup>3</sup>	6,23±0,16	8,32±1,0		>0,05
Количество	5,96±0,5	7,16±0,36		>0,05

фолликулов правого яичника, n				
Диаметр максимального фолликула правого яичника, мм	6,61±0,36	7,65±0,38		<0,05
Объем левого яичника, см <sup>3</sup>	5,27±0,08	9,26±0,9		<0,05
Количество фолликулов в левом яичнике, n	6,14±0,45	6,81±0,41		>0,05
Диаметр максимального фолликула левого яичника, мм	6,45±0,33	7,01±0,15		>0,05

Несмотря на то, в обеих группах содержание АМГ составило больше его минимального порогового значения, в основной группе уровень АМГ был значимо ниже, чем у женщин из группы сравнения ( $p < 0,01$ ), а у 12 женщин (42,85%), перенесших туберкулезную инфекцию половых органов, был меньше единицы при отсутствии указаний на перенесенные оперативные вмешательства на яичниках, тогда как в группе сравнения - лишь у двух (7,14%). Уровень Ингибина В так же был значимо ниже у женщин из основной группы ( $p < 0,05$ ).

Проведен анализ внутригрупповых различий по гормональной характеристике в зависимости от уровня АМГ среди женщин, перенесших туберкулезную инфекцию половых органов. Женщины основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня АМГ: группа 1 – АМГ  $\geq 1,0$  нг/мл, группа 2 – АМГ меньше 1 нг/мл (таблица 21).

Таблица 21 - Характеристика гормонального статуса у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, в зависимости от уровня АМГ (2-3 день цикла) ( $M \pm m$ )

Параметры	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=12),	Референсные значения (лаборатория БиоТехМед)	p
	АМГ в пределах нормативных значений	АМГ снижен менее 1		
ФСГ мМЕ/мл	6,23±0,54	10,85± 2,36	1,8-11,3	<0,05
ЛГ мМЕ/мл	6,03±0,77	6,17±1,22	1,1 – 8,7	>0,05
Ингибин В пг/мл	100,82 ±8,59	72,3±15,9	низкий - 0-10, промежуточный - 10-45, норма - 45-240	<0,05
Пролактин нг/мл	16,25±2,3	19,88±3,63	фолликулиновая фаза - 2-27,7 лютеиновая фаза - 4,35-40	>0,05
Эстрадиол пг/мл	48,39±5,51	49,64±10,83	12,5 - 166	>0,05

Содержание в крови ЛГ, эстрадиола и пролактина было в пределах нормативных значений у всех обследованных женщин, независимо от уровня АМГ ( $p>0,05$ ). Снижение показателей Ингибина В имело динамику, аналогичную изменению показателей АМГ. В то же время отмечено достоверное повышение уровня ФСГ у женщин со сниженным содержанием АМГ относительно тех, у кого значение АМГ было в пределах нормативных значений – в 42,85%.

### 3.3 Результаты лучевых методов обследования женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

В процессе настоящего исследования гистеросальпингография выполнена всем женщинам основной группы и в группе сравнения для определения состояния полости матки и маточных труб на догоспитальном этапе (таблица 22).

Таблица 22 - Оценка состояния маточных труб у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения по результатам гистеросальпингографии

Исследуемые параметры	Основная группа (n=131)	Группа сравнения (n=129)	p
-----------------------	-------------------------	--------------------------	---

	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	
Пройходимость обеих маточных труб сохранена	36	27,48	72	55,81	<0,001
Сохранена проходимость одной маточной трубы	33	25,19	26	20,16	>0,05
Окклюзия маточных труб:	61	46,56	6	4,65	<0,001
в интерстициальном отделе	22		4		
в ампулярном отделе	39		2		
визуализация маточных труб в виде «четок»	25	19	3	2,32	<0,05
ампулярный отдел непроходимых маточных труб в виде булавы, луковицы	4	3,05	1	0,78	
перетяжки по ходу маточной трубы	4	3,05	2	1,55	>0,05
кальцинаты в полости малого таза	6	4,58	2	1,55	

Согласно проведенной гистеросальпингографии, имели место «специфические» рентгенологические признаки туберкулезного поражения маточных труб: визуализация маточных труб в виде «четок», ампулярный отдел непроходимых маточных труб в виде булавы, луковицы, перетяжки по ходу маточной трубы. В группе сравнения данные изменения выявлялись достоверно реже ( $p < 0,05$ ). Нарушение проходимости обеих маточных труб значимо чаще определялось у женщин с генитальным туберкулезом ( $p < 0,001$ ).

Ультразвуковое исследование органов малого таза, ориентированное на выявление признаков туберкулезной инфекции, проведено всем обследованным женщинам. При ультразвуковой оценке толщины капсулы и стромы, достоверных различий в исследуемых группах не получено ( $p > 0,05$ ). МРТ органов малого таза

выполнено 98 (76,3%) женщинам основной группы и 112 (86,8%) женщинам группы сравнения.

При проведении МРТ и УЗИ органов малого таза основными «находками» являлись: визуализация свободной жидкости в полости малого таза, увеличение паховых и подвздошных лимфатических узлов, визуализация жидкостных образований придатков (параовариальные кисты, гидросальпинксы, кисты яичников). Частота выявления данных признаков между группами по данным методам исследования была сравнима (таблицы 23 и 24).

Таблица 23- Результаты ультразвукового исследования органов малого таза у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Исследуемые параметры	Основная группа (n= 131)		Группа сравнения (n=129)		p
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	
Наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве	72	55	68	53	>0,05
Косвенные признаки спаечного процесса в области малого таза	28	21,3	23	17,8	>0,05
Визуализация маточных труб в виде жидкостных образований	25	19	6	4,65	<0,5

Таблица 24 - Результаты МРТ органов малого таза у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Исследуемые параметры	Основная группа (n= 98)		Группа сравнения (n=112)		p
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	
Наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве	24	24,5	18	16,07	> 0,05
Визуализация подвздошной группы	7	7,14	4	3,57	> 0,05

лимфатических узлов					
Визуализация паховых лимфатических узлов	18	18,4	10	8,92	> 0,05
Обнаружение жидкостных образований в полости малого таза (опухолевидные образования яичников)	30	30,6	21	18,75	<0,05
Визуализация маточных труб в виде жидкостных образований – гидросальпинксы	25	25,5	6	5,35	<0,05
Изменения структуры миометрия	34	34,7	45	40,17	>005

Инструментальные методы исследования (УЗИ и МРТ органов малого таза) в обеих клинических группах позволяли определить наличие жидкостных образований в области придатков матки, наличие свободной жидкости в полости малого таза, однако данные признаки являются неспецифическими и могут встречаться при неспецифических воспалительных заболеваниях различной этиологии.

### **3.4 Анализ внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения**

Внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в качестве контрольного обследования проведена 63 (48%) женщинам, перенесшим туберкулезную инфекцию половых органов. Положительная реакция наблюдалась у 28 больных, средний размер папулы составил  $8,68 \pm 1,47$  мм, максимально- до 55 мм с признаками некроза. При этом у 25 обследованных из основной группы с положительной внутрикожной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в анамнезе отсутствовали указания на перенесенную туберкулезную инфекцию других локализаций. Среди обследованных женщин из группы сравнения наблюдалась преимущественно отрицательная кожная реакция, которая была выполнена на диагностическом этапе, положительная реакция

выявлена лишь у 6 женщин (у двух из них в анамнезе имелись указания на перенесенный туберкулез органов дыхания и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов). Средний размер папулы составил  $1,78 \pm 0,38$  мм (таблица 25).

Таблица 25 - Сравнительная оценка результатов внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Реакция	Основная группа (n=63)	%	Группа сравнения (n= 125)	%	p
Отрицательная	35	55,6	119	95,2	<0,001
Положительная	28	44,4	6	4,8	<0,001
Всего	63	100	125	100	

Специфичность данного метода составила – 95,2%, чувствительность оказалась равной 44,5%.

При оценке результатов внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, можно говорить о его высокой специфичности в отношении туберкулеза половых органов у женщин.

### **3.5. Эндоскопическое обследование женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения**

Лапароскопия и гистероскопия выполнены женщинам, перенесшим туберкулезную инфекцию половых органов после проведенной комплексной полихимиотерапии для уточнения последствий специфической инфекции относительно состояния органов малого таза. Женщинами из группы сравнения эндоскопическое обследование проведено с целью исключения диагноза генитальный туберкулез.

Диагностическая и операционная лапароскопия.

Показаниями к проведению лапароскопии явились наличие одностороннего или двустороннего сактосальпинкса и кистозных образований яичников по результатам МРТ и УЗИ обследования (табл.23, 24), в связи с длительным



болевым синдромом, длительным субфебрилитетом, в зависимости от репродуктивных планов женщин при бесплодии и непроходимости маточных труб по результатам гистросальпингографии.

Лапароскопия выполнена 83 женщинам (63,36%) женщинам, перенесшим туберкулезную инфекцию половых органов, в группе сравнения- 96 (74,42%) женщинам. Количество оперативных вмешательств, выполненных лапароскопическим доступом в группах достоверно не различалось. Интраоперационных и послеоперационных осложнений у всех женщин отмечено не было. Во время проведенного лапароскопического обследования в обеих группах проводили диагностику и коррекцию сопутствующей гинекологической патологии (таблица 26).

Таблица 26 - Гинекологические заболевания, выявленные в процессе лапароскопии у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

	Основная группа n=83		Группа сравнения n=96		P
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	
Структура гинекологических заболеваний					
Наружный генитальный эндометриоз	24	28,9	48	50,0	<0,05
НГЭ I ст	17	20,5	38	39,6	<0,05
НГЭ II ст	4	4,8	6	6,3	>0,05
НГЭ III ст	2	2,4	3	3,1	>0,05
НГЭ IV ст	1	1,2	1	1,0	>0,05
Миома матки:	19	22,9	25	26	>0,05
Интрамуральная (тип 3,4)	10	12,0	10	10,4	
Субсерозная (тип 6,7) интрамурально-субсерозная (тип 5)	7	8,4	8	8,3	
Опухолевидные образования яичников:	22	26,5	24	25,3	>0,05
Киста желтого тела	11	13,2	9	9,47	
Фолликулярная киста	10	5	8	8,42	
Параовариальная киста	1	1,2	7	7,37	

Опухоль яичников:	9	10,8	6	6,3	>0,05
фиброид	1	4	2	2,1	
тератома	1	1,2	1	1,05	
текафиброма	3	1,2	2	2,1	
цистаденома	4	3,61	1	1,05	

Анализируя полученные данные следует отметить, что наружный генитальный эндометриоз в группе сравнения встречался достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), несмотря на то, что некоторые авторы сообщают о частом сочетании генитального туберкулеза и наружного генитального эндометриоза, имея в виду связь с нарушением иммунного статуса организма женщины при данных заболеваниях (Sharma J.V., 2016).

Среди сопутствующей гинекологической патологии у женщин, предъявлявших жалобы на бесплодие, в обеих группах по результатам проведенного комплексного обследования наиболее часто встречались гормонально зависимые заболевания: миома матки (21,6% и 26,8%, соответственно  $p > 0,05$ ) и наружный генитальный эндометриоз (24,5% и 38,1%,  $p < 0,05$ ). По результатам эндоскопического обследования гормонально зависимые заболевания половых органов у женщин, перенесших генитальный туберкулез выявлялись в 43,4% клинических наблюдений.

В результате лапароскопического обследования спаечный процесс органов малого таза в основной группе установлен у 60 женщин (72,3% от общего числа проведенных лапароскопий), брюшной полости - у 9 женщин, отдельно учитывался синдром Фитц-Хью-Куртиса. В группе сравнения спаечный процесс в области малого таза выявлялся у 30 женщин (31,3%), в брюшной полости - у 23 больных (23,9%). Степень выраженности спаечного процесса варьировала. (таблица 27).

Отдельно оценивали локализацию спаечного процесса по органам, которые были вовлечены дополнительно: широкие и круглые маточные связки, передняя брюшная стенка, пряди большого сальника, петли кишки, брюшина пузырно-маточного пространства. В одном случае туберкулез половых органов, несмотря

на проведенную ПХТ, носил активный характер, были обнаружены казеомы маточных труб, многочисленные туберкулезные бугорки, располагающиеся на брюшине малого таза, органы малого таза находились в едином рыхлом конгломерате (рисунок 9).

По результатам бактериологического исследования операционного материала в данном случае определена лекарственная устойчивость к стандартной проводимой терапии.



Рисунок 9 - Туберкулезные бугорки на брюшине малого таза, выявленные при лапароскопии. (Р. И.И., № 1262/16)

Таблица 27 - Особенности спаечного процесса в области малого таза и брюшной полости у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Спаечный процесс	Основная группа n=83		Группа сравнения n= 96		P
	Абсолютное количество	%	Группа сравнения	%	
Спаечный процесс:	60	72,3	30	31,3	<0,001
I ст	15	18,1	14	14,6	>0,05
II ст	5	6,0	8	8,3	>0,05
III ст	10	12,0	2	2,1	<0,01
IV ст	30	36,1	6	6,3	<0,001
Сактосальпинкс с одной стороны	9	10,8	5	5,2	<0,001
Двусторонний	14	16,9	0	0	

Синдром Фитц-Хью-Куртиса-	7	8,4	0		<0,01
Спаечный процесс брюшной полости	9	10,8	23	23,9	>0,05

При оценке спаечного процесса в исследуемых группах, у женщин перенесших туберкулезную инфекцию половых органов в 2 раза чаще выявлялся спаечный процесс органов малого таза ( $p < 0,05$ ), причем степень его распространения и тяжести была достоверно выше. В группе сравнения спайки между печенью и куполом диафрагмы не наблюдались, но достоверно чаще обнаруживались сращения между другими органами брюшной полости.

Интраоперационно выполнялась оценка проходимости маточных труб по результатам хромогидротубации (ХГТ) (таблица 28).

Таблица 28 - Сравнительная оценка проходимости маточных труб по результатам гистеросальпигнографии и хромогидротубации, выполненной в процессе лапароскопии у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Оценка проходимости маточных труб	Основная группа (n=131)		Группа сравнения (n=129)				p
	ХГТ		ГСГ	ХГТ		ГСГ	
	Абсолютное количество	%		Абсолютное количество	%		
Проходимы	34	25,95	36 (27,48%)	94	72,87	72 (55,81%)	<0,001
Проходима одна маточная труба	25	19,08	33 (25,19%)	24	18,6	26 (20,16%)	>0,05
Окклюзия маточных труб	71	54,2	61 (46,58%)	9	6,98	6 (4,65%)	<0,001

Чувствительность ГСГ как метода оценки проходимости маточных труб при туберкулезе половых органов составила 71,7%, специфичность – 51,35%.

Хромогидротубация является более достоверным методом оценки проходимости маточных труб в обеих клинических группах.

Показаниями к проведению тубэктомии являлись необратимые изменения маточных труб: одно и двусторонние гидросальпинксы, казеоз маточных труб, выраженные рубцовые изменения маточных труб при отсутствии их проходимости. Показаниями к резекции яичников в пределах здоровых тканей явились: зрелая тератома, фиброид яичников, цистаденомы.

Аднексэктомии и овариоэктомия выполнены женщинам с подозрением на злокачественный процесс яичников. В результате лапароскопической визуализации определялось увеличение яичников в размерах, но капсуле – множественные папиллярные разрастания (по результатам гистологического исследования – без признаков злокачественности). При обнаружении кист желтого тела и фолликулярных кист проводилась их пункция. При наличии эндометриоидных кист яичников выполняли цистэктомию (таблица 29).

Таблица 29 - Объем проведенных оперативных вмешательств, выполненных в процессе лапароскопии у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения

Объем операции	Основная группа (n=83)		Группа сравнения (n= 96)		p
	Абсолютное количество	%	Абсолютное кол-во	%	
Адгезиолизис	61	73,5	33	34,4	<0,001
Операции на придатках матки	29	35	7	7,3	<0,001
Тубэктомия	12	14,5	7	7,3	<0,05
Двусторонняя тубэктомия	17	20,5	0		<0,001
Вмешательства на яичниках	32	38,5	38	39,6	>0,05
Цистэктомия	8	9,6	17	17,7	>0,05
Резекция яичников	4	4,8	2	2,1	>0,05
Овариоэктомия	1	1,2	0	0	>0,05
Каутеризация яичников	15	18,1	19	19,8	>0,05
Аднексэктомия	4	4,8	0	0	<0,05

Вмешательства на матке	12	14,41	13	13,5	>0,05
миомэктомия	8	9,6	13	13,5	>0,05
удаление рудиментарного маточного рога	1	1,2	0	0	>0,05
Субтотальная гистерэктомия	3	3,61	0	0	>0,05
Прочие:					
Коагуляция и иссечение эндометриoidных гетеротопий	21	25,3	44	45,8	<0,001
Биопсия (яичника, маточной трубы, брюшины, влагалища, печени)	22	14,4	10	10,3	>0,05

У трех женщин из группы сравнения выполнена операция по удалению опухоли малого таза.

Биопсия яичников в основной группе проведена у 6 женщин (7,23%), в группе сравнения - у 6 (6,25%), биопсия брюшины у 3 (3,61%) и у одной (1,04%), соответственно, биопсия маточной трубы у 4 (4,82%) и у одной (1,04%) из группы сравнения с последующим гистологическим и бактериологическим исследованием. Отмечены статистически значимые различия в проведенной двусторонней тубэктомии ( $p<0,001$ ), адгезиолизисе ( $p<0,001$ ), -указанные оперативные вмешательства достоверно чаще выполнялись у женщин основной группы в связи с достоверно большим количеством больных, у которых определялся рубцово-спаечный процесс малого таза и образование гидросальпинксов, тогда как коагуляция и иссечение эндометриoidных гетеротопий чаще проводились в группе сравнения ( $p<0,05$ ).

Диагностическая и операционная гистероскопия.

Гистероскопия выполнена 70 женщинам, перенесшим туберкулезную инфекцию половых органов и 119 больным из группы сравнения,

гистерорезектоскопия – у 33 больных основной группы и у 45 из группы сравнения.

Показаниями к гистероскопии явились: длительное бесплодие, привычное невынашивание беременности, признаки полипов цервикального канала, полипов и гиперплазии эндометрия по результатам УЗИ и МРТ исследования. Показаниями к гистерорезектоскопии являлись: полипы эндометрия и цервикального канала, субмукозная форма миомы матки, синехии полости матки. Всем остальным женщинам выполнялась диагностическая гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия по поводу нарушения менструального цикла и/или в связи с планированием беременности при бесплодии и привычном невынашивании беременности (табл. 30).

Таблица 30 - Структура показаний к внутриматочной хирургии у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Внутриматочная патология	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n= 119)		p
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	
Полип эндометрия (полипэктомия)	16	22,9	29	24,4	>0,05
Синехии полости матки	11	15,7	2	1,7	<0,05
Субмукозная миома матки (тип 0)	2	2,85	2	1,68	<0,05

Нормальные гистероскопические данные имели 31 (44,3 %) женщина основной группы и 48 (40,3%) женщин из группы сравнения: достаточного размера, правильной формы и хорошо растяжимую полость матки, свободные нерасширенные устья маточных труб, эндометрий, соответствующий фазе менструального цикла, без признаков воспалительной реакции. Признаки хронического эндометрита обнаруживались у 34,35 % женщин основной группы и у 34,11% женщин из группы сравнения, в этом случае гистероскопическая картина имела следующие особенности: неоднородный по величине и окраске

эндометрий с множественными кровоизлияниями, тонкий, не соответствующий дню менструального цикла, дряблость маточных стенок, легкая кровоточивость слизистой оболочки, выраженность сосудистого рисунка. Данные признаки были в последующем подтверждены результатами гистологического исследования. Спаечный процесс полости матки обнаружен у 11 женщин, перенесших туберкулезную инфекцию половых органов (15,71%) и у 2 (1,7%), женщин из группы сравнения,  $p=0,000$  (табл. 31). Всем женщинам с выявленным спаечным процессом в полости матки проводилось разъединение синехий с последующим введением ВМК и проведением гормональной терапии.

Таблица 31 - Особенности спаечного процесса в полости матки у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Спаечный процесс	Основная группа (n=70)		Группа сравнения(n=119)		p
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	
Синехии 1 ст	4	5,71	2	1,69	>0,05
Синехии 2 ст	3	4,29	0	0	<0,05
Синехии 3 ст	4	5,71	0	0	<0,05

Признаки хронического эндометрита при гистероскопическом осмотре выявлялись у трети женщин в обеих группах, однако спаечный процесс полости матки достоверно чаще встречался у больных с перенесенным туберкулезом половых органов. При сравнительном анализе по показателю спаечного процесса полости матки у женщин, предъявлявших жалобы на бесплодие, синехии обнаруживались у 9,8% женщин из основной группы и у 2,1% из группы сравнения ( $p<0,05$ ).

### **3.6 Анализ микробиоты цервикагинального отделяемого и эндометрия у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения**

Ассоциации микроорганизмов, выявляемых в цервикагинальном содержимом у 66 (50,4%) женщин основной группы и у 67 (52%) из группы сравнения соответствовали нормоценозу. По результатам молекулярно-биологических методов исследования доминирующим фактором являлись *Lactobacillus spp.* в умеренных или высоких титрах. Умеренный дисбиоз с выявлением *Candida*



*albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus spp.*, *E. coli* при незначительном снижении титра лактобактерий обнаружен у 16 (12,2%) женщин, перенесших туберкулезную инфекцию половых органов, и у 15 (11,6%) больных из группы сравнения ( $p>0,05$ ).

В результате микробиологического исследования биоптатов эндометрия отрицательные результаты посевов на неспецифическую флору выявлены у 70 (53,4%) женщин основной группы и у 90 (69,8%) из группы сравнения ( $p>0,05$ ). В остальных случаях определялись отдельные виды микроорганизмов или микробные ассоциации в умеренных или низких титрах (рисунок 10).

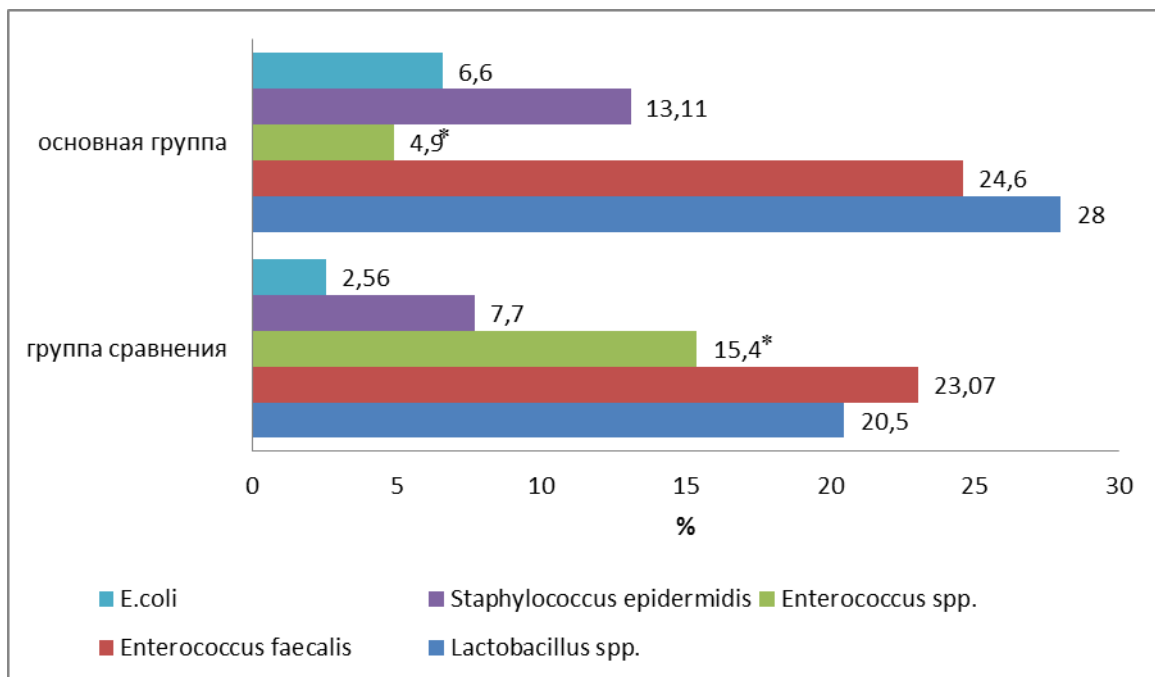


Рисунок 10 - Оценка результатов микробиологического исследования биоптатов эндометрия у женщин, перенесших туберкулезную инфекцию половых органов и специфическую полихимиотерапию и в группе сравнения. Примечание: \* -  $p<0,05$

Только у женщин, перенесших туберкулезную инфекцию половых органов в полости матки определялись: *Staphylococcus aureus* – одно наблюдение (1,64%), *Klebsiella spp.* – одно наблюдение (1,64%), *Candida albicans* – три наблюдения (7,7%), в тоже время вышеуказанные микроорганизмы не были обнаружены в цервикальном отделяемом этих больных.

У женщин основной группы обнаруживались следующие микробные ассоциации: *Lactobacillus spp.*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis* - в одном наблюдении (1,6%), *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis* – в одном наблюдении (1,6%); *Lactobacillus spp.* и *Staphylococcus epidermidis* у 1,6%; *E. coli* и *Staphylococcus epidermidis* – 1,6%; *Lactobacillus spp.* и *Enterococcus spp.* – 3,2%; *Staphylococcus epidermidis* и *Enterococcus spp.* – 1,6%.

У больных из группы сравнения выявлены следующие микробные ассоциации: *Lactobacillus spp.* и *E. coli* у трех женщин (7,7%), *Lactobacillus spp.* и *Enterococcus faecalis* – в 7,7%, *Lactobacillus spp.* и *Staphylococcus epidermidis* – у двух (5,12%), в одном случае определялись *Lactobacillus spp.*, *E. coli* и *Enterococcus spp.* – 2,6% и *Staphylococcus epidermidis* в сочетании с *Enterococcus spp.* – 2,6%.

Анализируя полученные данные следует отметить, что у женщин перенесших туберкулезную инфекцию половых органов чаще определялись положительные результаты микробиологического исследования эндометрия, чем в группе сравнения, отмечено достоверное преобладание кишечной условно-патогенной микрофлоры (*E. coli*, *Enterococcus faecalis*).

### **3.7. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения**

В результате гистологического исследования биоптатов и соскобов эндометрия помимо хронического воспалительного процесса, при котором выявлялся фиброз стромы, очаговая и диффузная лейкоцитарная инфильтрация в эндометрии обнаружены следующие изменения (таблица 31).

Таблица 31 - Структура заболеваний эндометрия и шейки матки по результатам гистологического исследования у женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Структура эндометрия	Основная группа (n=70)		Группа сравнения(n=119)		p
	Абсолютное количество	%	Абсолютное количество	%	
Гиперплазия эндометрия	25	35,7	38	31,9	>0,05

Полип эндометрия	20	28,6	31	26,05	>0,05
Полип цервикального канала	1	1,4	7	5,9	>0,05
Хронический эндометрит	36	51,4	42	35,3	<0,05

Все выявленные случаи гиперплазии эндометрия у обследованных женщин были представлены простой железистой гиперплазией без атипии, лишь у одной женщины из группы сравнения- с элементами сложной. Полипы эндометрия и цервикального канала были представлены железистым и железисто-фиброзным типом. По результатам гистологического исследования хронический эндометрит у женщин основной группы выявлялся более, чем в половине случаев, значительно чаще по сравнению с аналогичным показателем у женщин из группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Среди женщин, страдающих бесплодием, в основной группе и группе сравнения определялись: хронический эндометрит (35,3% и 37,1%, соответственно  $p > 0,05$ ), гиперплазия эндометрия (27,5% и 29,9%, соответственно,  $p > 0,05$ ), полип эндометрия (17,6% и 26,8%, соответственно,  $p > 0,05$ ).

Иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия выполнялось 30 женщинам с верифицированным туберкулезом половых органов и 30 женщинам группы сравнения от 21 до 42 лет на 19-22 дни спонтанного овуляторного менструального цикла, определенного на основании морфологического исследования. (таблица 32).

Таблица 32 - Результаты иммуногистохимического исследования функционального слоя эндометрия у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, и в группе сравнения.

Маркер(кл/п.зр)	Основная группа n=30(M±m)	Группа сравнения n=30(M±m)	норма (KlentzerisL.D.,1994, KingA., 1998)	p
CD56+	30,24±4,77	14,93±2,32	До 10	<0,05
CD16+	24,97±2,91	17,6±2,25	До 10	<0,05
CD20+	3,36±1,05	4,33±1,82	До 3	>0,05
CD138+	1,8±0,49	3,27±0,56	0	>0,05
HLA-DRII	18,9±1,88	22,28±1,85		>0,05

Частота выявления экспрессии маркера воспалительных процессов в эндометрии CD138 среди женщин основной группы составила 47,6% и значимых отличий с аналогичным показателем среди женщин из группы сравнения (67%) не получено ( $p>0,05$ ). Однако средний уровень экспрессии маркера плазматических клеток был сравнительно невысок (таблица 34, рисунок 6). Следует отметить, что у 42,8% больных основной группы обнаружено избыточное количество маркеров CD56+ CD16+ естественных киллерных клеток, что свидетельствует о наличии в эндометрии обследованных женщин большого количества лимфоцитов с высокой цитотоксической активностью в секреторную фазу менструального цикла. (таблица 34, рисунки 11-14)

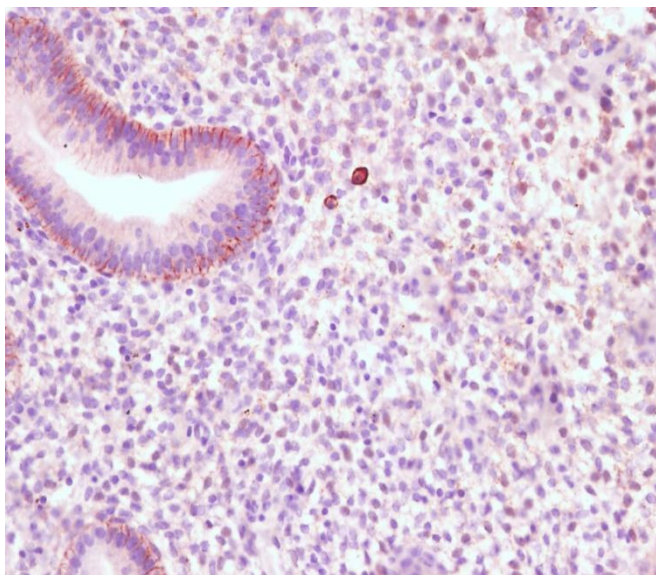


Рисунок 11-Иммуногистохимическое исследование CD138+ в эндометрии у женщины, перенесшей туберкулез половых органов и полихимиотерапию. В препарате в центре видны 2 плазматические клетки (коричневое окрашивание), X 400 (Р.В.В., ИБ 876)

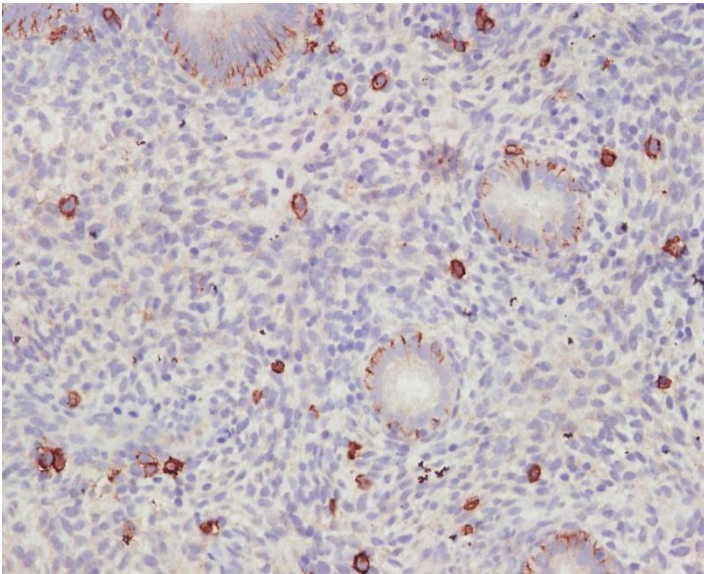
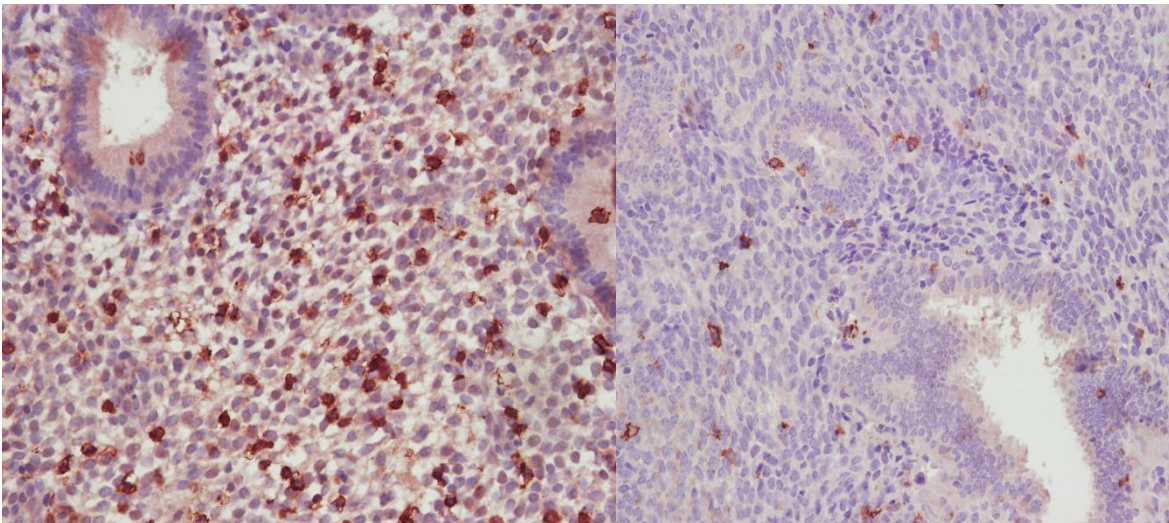


Рисунок 12 - Иммуногистохимическое исследование CD138 в эндометрии у женщины, перенесшей туберкулез половых органов и полихимиотерапию. В препарате в большом количестве выявляются плазматические клетки, X 400 (С.Н.Б. ИБ №1032)



А

Б

Рисунок 13 - А - Иммуногистохимическое исследование CD56 + у женщины, перенесшей туберкулез половых органов и полихимиотерапию. Б- В препарате в большом количестве выявляются CD56-позитивные NK-клетки, X 400 (А.Я.Н. ИБ1347)



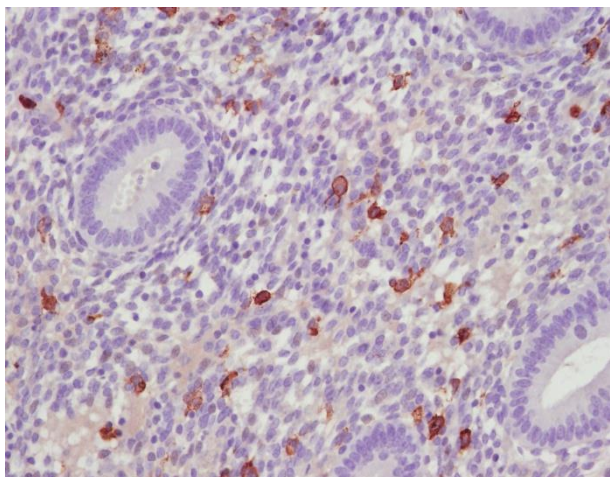


Рисунок 14 - Иммуногистохимическое исследование CD16, у женщины, перенесшей туберкулез половых органов и полихимиотерапию. Отмечается умеренная инфильтрация эндометрия CD16-позитивными клетками, X 400 (А.И.Р. ИБ 670)

При иммуногистохимическом исследовании помимо подсчета количества иммунных клеток эндометрии проводилось определение количества рецепторов стероидных гормонов на 19-22 день овуляторного менструального цикла, подтвержденного результатами гистологического исследования биоптатов эндометрия (таблица 33).

Таблица 33 - Содержание рецепторов стероидных гормонов в железах и строме эндометрия у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и в группе сравнения

Данные гистологического исследования	Основная группа, n=30				Группа сравнения, n=30			
	строма		железы		строма		железы	
	ER,%	PgR,%	ER,%	PgR,%	ER,%	PgR,%	ER,%	PgR,%
Средняя фаза секреции	80,90 ±2,5	87,00 ±1,6	82,00 ±3,1	87,32 ±1,60	82,00 ±3,1	85,30 ±0,6	83,93 ±0,37	88,40 ±1,9
Поздняя фаза секреции	82,74 ±1,08	87,00 ±1,44	82,00 ±2,5	87,11 ±2,60	85,00 ±2,41	89,20 ±0,3	83,80 ±2,1	89,60 ±1,4

Примечание:  $p > 0,05$  для всех исследуемых параметров

При оценке выраженности экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, отмечено высокое количество эстрогеновых рецепторов как в строме, так и в железах эндометрия в секреторную фазу менструального цикла, практически не отличающееся от количества прогестероновых рецепторов.

### **3.8 Разработка математической модели прогнозирования туберкулеза половых органов у женщин**

С целью выявления характеристик, обладающих максимальной прогностической значимостью в отношении туберкулеза женских половых органов, проведен логистический регрессионный анализ.

Анализировались 129 женщин из группы риска по туберкулезу половых органов и 131 женщина, пролеченная по поводу генитального туберкулеза. В логистический регрессионный анализ были включены переменные, имеющие максимальную корреляционную связь с фактом генитального туберкулеза у женщин и выделенные на основании значений коэффициента Спирмена, а именно: наличие в анамнезе указаний на диспареунию, альгоменорею, длительный субфебрилитет неясной этиологии, нарушение менструального цикла по типу гипо-олигоменореи и гиперполименореи, непроходимые маточные трубы по результатам гистеросальпингографии, данные внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

В результате проведенного анализа выявлены факторы, достоверно влияющие на прогноз развития туберкулеза женских половых органов ( $p < 0,05$ ):

- 1) Длительный субфебрилитет неясной этиологии
- 2) Непроходимые маточные трубы по результатам гистеросальпингографии
- 3) Положительный результат внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным
- 4) Нарушение менструального цикла по типу гипо-олигоменореи и гиперполименореи
- 5) Альгоменорея
- 6) Диспареуния

Таблица 34 - Переменные в уравнении модели развития генитального туберкулеза

Параметры	$b_n$	Стандартная ошибка	Вальд	ст. св.	Значение	Exp(B)	95% Доверительный интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
диспареуния	-1,452	0,613	5,617	1	0,018	0,234	0,070	0,778
альгоменорея	-1,186	0,503	5,564	1	0,018	0,305	0,114	0,818
субфебрилитет	1,346	0,566	5,649	1	0,017	3,841	1,266	11,651
нарушение менструального цикла			6,616	2	0,037			
гипо-олигоменорея	-1,443	0,628	5,277	1	0,022	0,236	0,069	0,809
гиперполименорея	-1,772	0,731	5,869	1	0,015	0,170	0,041	0,713
непроходимые маточные трубы по результатам ГСГ	3,185	0,578	30,323	1	0,000	24,166	7,778	75,081
внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным	0,113	0,029	15,081	1	0,000	1,120	1,058	1,186
Константа	-0,111	0,618	0,032	1	0,857	0,895		

Также выявлены факторы, достоверно не влияющие на прогноз развития туберкулеза женских половых органов ( $p > 0,05$ ):

- возраст
- возраст менархе
- бесплодие
- синдром хронических тазовых болей
- длительность бесплодия



- продолжительность менструального цикла
- длительность менструальных выделений

Разработанная на основе регрессионного логистического анализа математическая модель прогнозирования развития генитального туберкулеза является (таблица 34) адекватной ( $p$  модели = 0,000, общая точность модели составила 81,5%, что является количественной оценкой степени совпадения модельных результатов с реальными). Этот показатель равен доле наблюдений, правильно переклассифицированных в отдельные подгруппы зависимого показателя с помощью уравнения логистической регрессии. Чем ближе этот показатель к 100%, тем выше качество данной модели. Таким образом была получена формула для вычисления вероятности развития генитального туберкулеза:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}};$$

где  $P$  – вероятность туберкулеза половых органов,  $e$  – основание натурального логарифма,  $z$  – логит, который определяется как:

$$z = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_n x_n, \quad n = 1 - 7$$

Коэффициенты логита принимают следующие значения:

$$b_0 = -0.111, b_1 = -1.452, b_2 = -0.186, b_3 = 1.346, b_4 = -1.443,$$

$$b_5 = -1.772, b_6 = 3.185, b_7 = 0.113$$

$x_1$  = диспареуния,  $x_2$  = альгоменорея,  $x_3$  = субфебрилитет,  $x_4$  = нарушение менструального цикла по типу гипо-олигоменореи,  $x_5$  = гиперполименорея,  $x_6$  = непроходимые маточные трубы по результатам гистеросальпингографии,  $x_7$  = внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Частота истинно-положительного прогностического результата (чувствительность) для данной модели составила 63,5%, т.е. таков процент правильного определения женщин, больных туберкулезом половых органов. При этом частота истинно-отрицательного прогностического результата (специфичность) для представленной модели составила 90,5%, т.е. истинного определения женщин, у которых нет генитального туберкулеза. Таким образом, можно сделать вывод о высокой специфичности данной модели.

Полученные данные были подтверждены построением кривой Receiver Operator Characteristic (ROC) (рисунок 15). ROC-кривая получается следующим образом: для каждого значения порога отсечения, которое меняется от 0 до 1 с шагом  $dx$  (например, 0.01) рассчитываются значения чувствительности  $Se$ , которая равна:  $ИП / (ИП+ЛО)$ , где ИП- истинно положительный результат, ЛО- ложно отрицательный результат и специфичности  $Sp$  модели, которая вычисляется следующим образом:  $ИО / (ИО+ЛП)$ , где ИО – истинно отрицательный результат, ЛП- ложно положительный результат.

В качестве альтернативы порогом может являться каждое последующее значение примера в выборке. Строится график зависимости: по оси Y откладывается чувствительность  $Se$ , по оси X: 100% – специфичность. ROC-кривая характеризует зависимость между количеством истинно положительных примеров и количеством ложно отрицательных примеров. Для оценки эффективности модели определяли величину площади под кривой (Area Under Curve) - площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций (на рисунке обозначенная зеленым цветом), вычисленная по формуле:

$$AUC = \int f(x)dx = \sum \frac{1}{2} (x_{i+1} + x_i)(y_{i+1} - y_i)$$

которая составила 0,885, что свидетельствует о высокой точности прогнозирования результатов при использовании данной математической модели, но не содержит никакой информации о ее чувствительности и специфичности, и совпадает с общей точностью модели, которая составила 81,5% при использовании метода логистической регрессии.

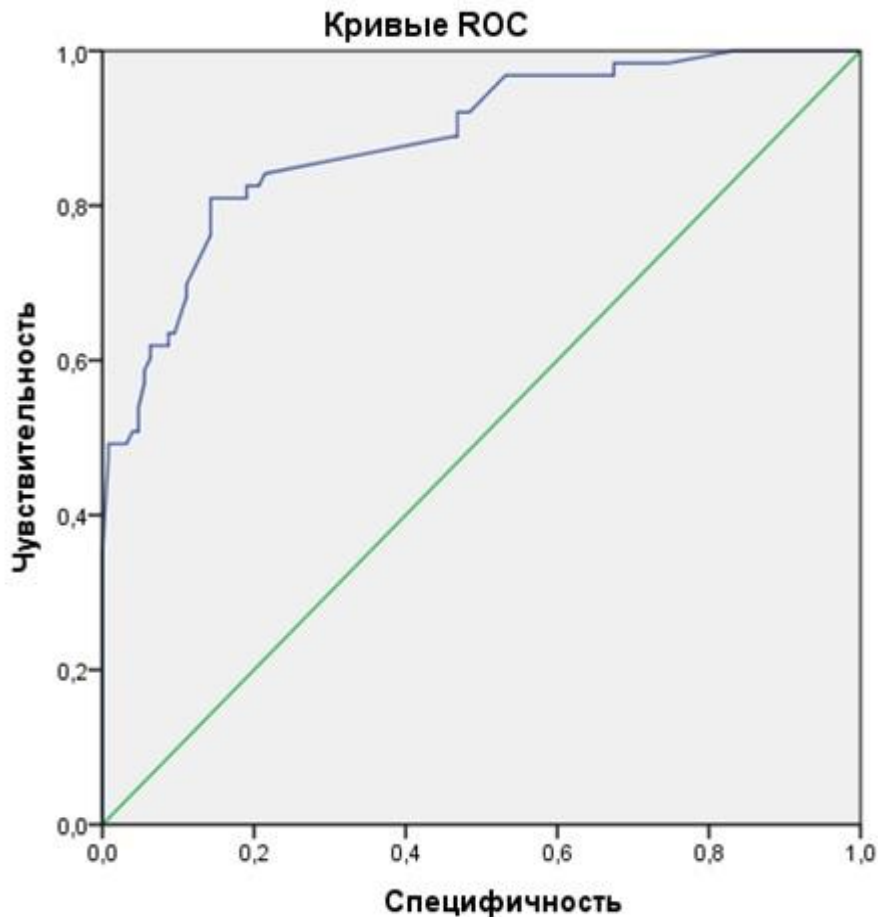


Рисунок 15 – ROC-кривая для предложенной математической модели

Математическая модель, апробированная на 129 женщинах, позволяет использовать ее для выявления больных среди женщин из группы риска.

\*\*\*

Таким образом, при проведении многофакторного анализа данных анамнеза жизни и заболевания в группах обследованных женщин, установлено, что достоверно чаще у больных из группы с диагностированным туберкулезом половых органов встречался: отягощенный фтизиатрический анамнез, первичное бесплодие, более длительная продолжительность бесплодия, нарушение менструальной функции по типу гипо-олигоменореи, ранний дебют менархе, двусторонняя окклюзия маточных труб. Проведена комплексная оценка нарушения репродуктивной функции, которая установила сочетание эндокринного, маточного и трубно-перитонеального факторов бесплодия и

сниженного овариального резерва у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов.

## Глава 4. Результаты экспериментальной части исследования

### 4.1 Разработка способа моделирования экспериментального туберкулеза женских половых органов

Процесс моделирования туберкулеза выполнен на 12 кроликах-самках, разделенных на две группы случайным образом [интактные (n=6) и группа модели (n=6)] и включал 5 этапов:

**1-й этап** - эстрогенизация животных путем внутримышечного введения 0,1% раствора синэстрола по 0,5 мл через день курсом 4 процедуры в пред- и послеоперационном периодах. Известно, что эстрогенизация животных способствует улучшению васкуляризации и микроциркуляции маточных труб, что создает благоприятные условия для жизнедеятельности аэробных микобактерий туберкулеза.

**2-й этап** - предоперационная подготовка и осуществление хирургического доступа с использованием анестезиологического пособия: внутримышечное введение препарата для анестезии золетила (золозепам + тилетамин, Вирбак СА, Франция) в дозе 25 мг/кг и 2% раствора миорелаксанта рометар (Xylazinum, Биовет, Чехия) в объеме 1,0 мл. Положение кролика «на спине», конечности фиксируются на специальном станке в максимально вытянутом положении. Шерсть на передней брюшной стене выстригается, кожные покровы обрабатываются 5% раствором йода дважды. Операционное поле обкладывается стерильными салфетками. Разрез кожи длиной 6 см производится по средней линии. Передняя брюшная стенка вскрывается послойно. После вскрытия брюшины, маточные трубы и маточные рога выводятся в операционную рану и со всех сторон отгораживаются стерильным материалом от брюшной полости.

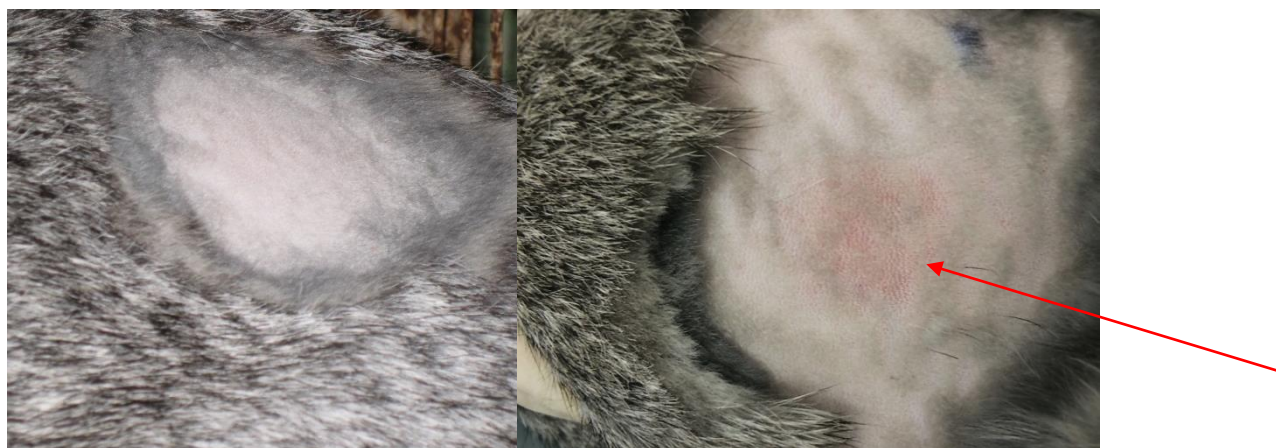
**3-й этап** – приготовление микобактериальной суспензии ( $10^7$  КОЕ/0,2 мл) 3 недельного (вторая генерация) стандартного лабораторного вирулентного тест-штамма микобактерий туберкулеза *M. tuberculosis* Erdman, чувствительного к

противотуберкулезным препаратам. Для инокуляции суспензии культуры микобактерий туберкулеза инъекционную иглу вводили под серозную оболочку левой маточной трубы снаружи (не входя в ее просвет) в точке, отстоящей от маточного рога на 5 см, где проецируется зона с оптимальным кровоснабжением маточной трубы. В месте введения образуется папула до 0,3 см.

**4-й этап** - ушивание брюшины непрерывным викриловым швом, наложение отдельных викриловых швов на апоневроз, мышцы и кожу передней брюшной стенки. Обработка послеоперационного шва 5% раствором йода.

**5 этап** - послеоперационный период. В послеоперационном периоде со 2 по 6 сутки через день продолжили курс эстрогенизации кроликов 0,1 % раствором синэстрола (внутримышечно, 0,5 мл), а также профилактику инфекционных осложнений с помощью антибиотиков широкого спектра действия, не обладающих противотуберкулезной активностью (пенициллины, курсом 5 дней).

Через 30 дней после инокуляции МБТ осуществляли постановку внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. В ответ на внутрикожное введение АТР у интактных экспериментальных животных отмечалась отрицательная реакция, у всех 6 модельных животных регистрировали положительный результат пробы в виде развития эритемы размером  $18,50 \pm 1,49$  мм ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствовало о наличии сенсибилизации и подтверждало развитие туберкулезного процесса (рисунки 16 и 17).



А

Б

Рисунок 16 – Эритема через 72 часа после постановки внутрикожной пробы с АТР. А – интактный, Б – зараженный кролик

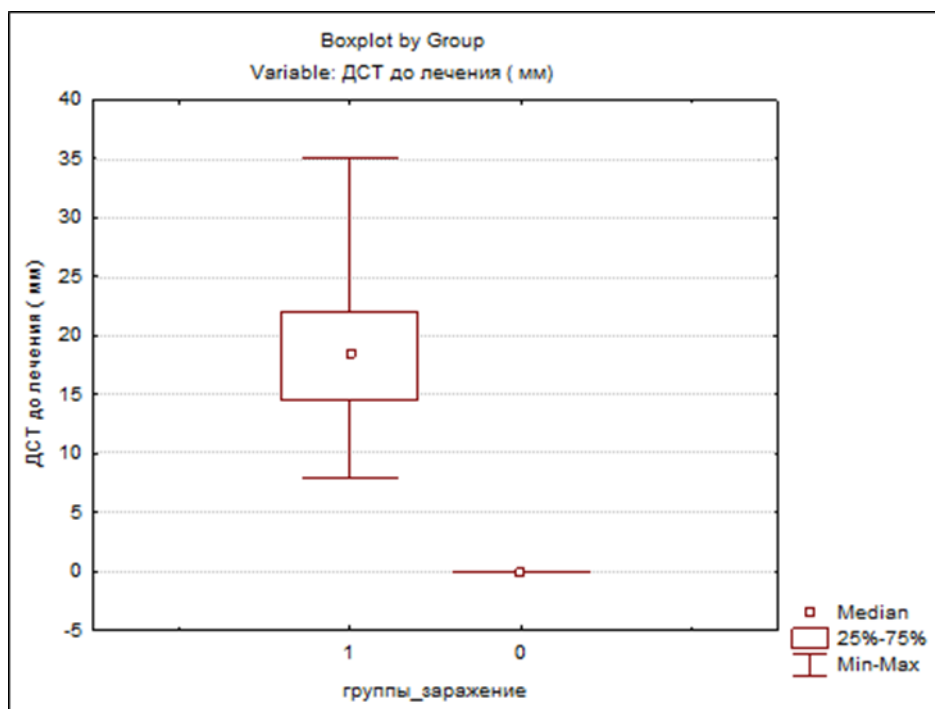


Рисунок 17 - Средний размер эритем (мм) в ответ на введение АТР модельным животным на разных сроках наблюдения.

Через 30 дней от момента заражения проводили сравнительную оценку гематологических и биохимических показателей периферической крови модельных животных (таблица 35). Количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина при сравнении до и через 30 дней от момента заражения в группах животных статистически не различались ( $p > 0,05$ ). Не отмечено достоверного повышения содержания СОЭ в периферической крови у модельных животных ( $p > 0,05$ ).

Таблица 35 - Сравнительная оценка лейкоцитарной формулы у интактных кроликов и животных, зараженных под серозную оболочку левой маточной трубы *M. tuberculosis* Erdman, ( $M \pm m$ )

Показатели лейкоцитарной формулы (%)	До заражения		Через 30 дней после заражения	
	Группа 1 Интактные n=6	Группа 2 Модель n=6	Группа 1 Интактные n=6	Группа 2 Модель n=6
Сегментоядерные нейтрофилы	38,6±3,24	37,0±4,4 $p_{1-2} > 0,05$	38,4±6,4	29,0±3,3 $p_{1-2} > 0,05$

Палочкоядерные нейтрофилы	0,7±0,3	2,0±0,1 p <sub>1-2</sub> >0,05	0,9±0,4	0,5±0,34 p <sub>1-2</sub> >0,05
Лимфоциты	46,7±7,24	51,5±4,0 p <sub>1-2</sub> >0,05	48,4±7,7	58,0±4,0 p <sub>1-2</sub> >0,05
Моноциты	5±1,9	7,8±1,9 p <sub>1-2</sub> >0,05	6,14±1,0	7,8±2,35 p <sub>1-2</sub> >0,05
Эозинофилы	2,85±0,9	1,5±0,22 p <sub>1-2</sub> >0,05	3,6±0,84	3,5±1,0
Базофилы	0	0,16±0,16 p <sub>1-2</sub> >0,05	0,14±0,14	0,16±0,16 p <sub>1-2</sub> >0,05

Как следует из представленных в таблице 35 данных, исследуемые показатели лейкоцитарной формулы у зараженных животных до и через 30 дней от момента инфицирования не имели статистических различий с интактными кроликами ( $p>0,05$ ).

Большинство исследуемых биохимических показателей (креатинин, мочевины, глюкоза, АЛТ, общий билирубин) при сравнении до и через 30 дней после заражения в группах животных не имели статистических различий ( $p>0,05$ ). Обнаружено незначительное повышение АСТ и снижение количества общего белка у интактных животных по сравнению с модельными животными через 30 дней от момента заражения, что может быть связано с погрешностями в диете некоторых особей.

В периферической крови зараженных кроликов регистрировали повышение величины С-реактивного белка (с  $0,6\pm 0,6$  до  $10,8\pm 2,8$  мг/л,  $p<0,001$ ), что подтверждает развитие специфического воспалительного процесса (таблица 36).

Таблица 36 - Динамика белковых фракций в периферической крови у интактных кроликов и у животных, зараженных под серозную оболочку левой маточной трубы *M. tuberculosis* Erdman зараженных животных ( $M\pm m$ )

Содержания белковых фракций в периферической крови	Исходные показатели		Через 30 дней после заражения	
	Группа 1 Интактные n=6	Группа 2 Модель n=6	Группа 1 Интактные n=6	Группа 2 Модель n=6



С-реактивный белок(мг/л)	0,8±0,8	0,6±0,6 p <sub>1-2</sub> >0,05	0,3±0,3	10,8±2,8 p <sub>1-2</sub> <0,001
ГГТП (Е/л)	5,9±1,8	5,7±2,9 p <sub>1-2</sub> >0,05	4,7±0,8	5,8±0,3 p <sub>1-2</sub> >0,05
Глобулины (г/л)	41,±0,8	41,0±0,9 p <sub>1-2</sub> >0,05	42±0,8	46,4±2 p <sub>1-2</sub> >0,05
Альбумины (г/л)	17,23±0,2	18,16±0,56 p <sub>1-2</sub> >0,05	17,42±0,2	18,6±0,5 p <sub>1-2</sub> >0,05
Альбумины/ Глобулины	0,42±0,004	0,44±0,012 p <sub>1-2</sub> >0,05	0,405±0,0075	0,408±0,025 p <sub>1-2</sub> >0,05

В то же время следует подчеркнуть, что при проведении МС КТ легких модельным животным через 30 дней от момента заражения, в легочной ткани отсутствовали специфические изменения у всех животных, что свидетельствует о развитии локального специфического процесса в половых органах.

Таким образом, положительный результат кожного теста и повышение величины С-реактивного белка в периферической крови на 30 сутки от момента заражения, а также отсутствие патологических изменений в легких являлось доказательством развития изолированной формы туберкулезного воспаления в половых органах зараженных экспериментальных животных.

Через 60 дней после инфицирования, проводилась ревизия брюшной полости модельных животных. В процессе лапароскопии и лапаротомии определялась прогрессирующая отечность, выраженная гиперемия и расширение ампулярного отдела маточной трубы на стороне инфицированного маточного рога (рисунок 18). В посевах гомогенатов слизистой оболочки определяли рост МБТ. В то же время по результатам компьютерной томографии в легких специфические патологические изменения отсутствовали.



А

Б

Рисунок 18 – Левая маточная труба самки кролика через 60 дней после инфицирования *M. tuberculosis* Erdman под серозную оболочку: А – интактный, Б – зараженный кролик

При повторной ревизии брюшной полости модельных животных через 150 дней после заражения у модельных животных выявляли рыхлые и плоскостные спайки, облитерацию маточных труб. При гистеросальпингографии определялась полная задержка выхода контрастного вещества в брюшную полость, что свидетельствует о непроходимости как инфицированной, так и коллатеральной маточных труб (рисунок 19). При макроскопическом обследовании эвтаназированных на этом сроке модельных животных установили деформацию левых маточных труб с образованием в 50% случаев сактосальпинксов, просвет которых на протяжении 1,5 см был заполнен однородными казеозными массами мелко эластичной консистенции беловато-желтоватого цвета (рисунок 20). При гистологическом исследовании в центральных отделах мышечного слоя инфицированного маточного рога сохранялись признаки специфического воспаления в виде единичных продуктивных туберкулезных эпителиоидноклеточных гранул с гигантскими многоядерными клетками со слабо выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (рисунок 21).



А

Б

Рисунок 19 – Гистеросальпингография. А – интактный кролик, Б – зараженный кролик



Рисунок 20– Гидросальпинкс инфицированной левой маточной трубы *M. tuberculosis* Erdman через 150 дней

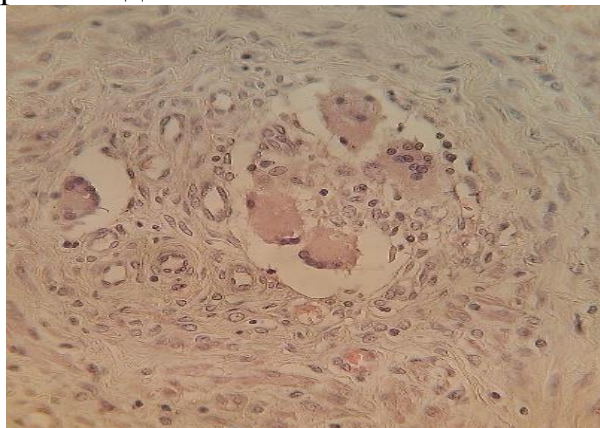


Рисунок 21 – Гистологическая картина слизистой оболочки инфицированного маточного рога кролика *M. tuberculosis* Erdman. Продуктивная туберкулезная

эпителиоидноклеточная гранулема с гигантскими многоядерными клетками в мышечном слое. Окраска гематоксилином и эозином, х400

Таким образом, положительный результат внутрикожной пробы и повышение величины С-реактивного белка в периферической крови на 30 сутки от момента заражения, подтвержденный спаечный процесс в процессе лапароскопии и лапаротомии у модельных животных, отсутствие проходимости маточных труб, наличие сакто- и гидросальпинксов, выявление гистологических признаков туберкулезного процесса в половых органах экспериментальных животных, а также отсутствие патологических изменений в легких, являлось доказательством развития изолированной формы туберкулезного воспаления в женских половых органах зараженных экспериментальных животных.

#### **4.2. Эффективность использования мезенхимальных стромальных клеток в комплексной терапии экспериментального туберкулеза женских половых органов**

В следующей серии опытов разработанная модель туберкулеза женских половых органов была использована для оценки характера влияния мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на эффективность противотуберкулезной терапии. С этой целью моделирование туберкулеза половых органов выполнено у 21 самки кроликов, 6 животных оставались интактными (незараженными). Через 30 дней после заражения на основании положительных результатов внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным экспериментальные животные были распределены случайным образом на 4 группы: 1-ая - интактная (n=6), 2-ая - контроль заражения (зараженные, без лечения, КЗ, n=7), 3-я - контроль химиотерапии (зараженные, получившие лечение только противотуберкулезными препаратами (ПТП), n=7), 4-ая - зараженные кролики (n=7), получавшие ПТП в комплексе с мезенхимными клетками костного мозга (ПТП+МСК). Соответствие распределения кроликов по группам "нормальному закону" было подтверждено результатами дисперсионного

анализа по критерию Краскела-Уоллиса ( $p=0,0026$ ), рассчитанному по совокупности размеров эритем (рисунок 22).

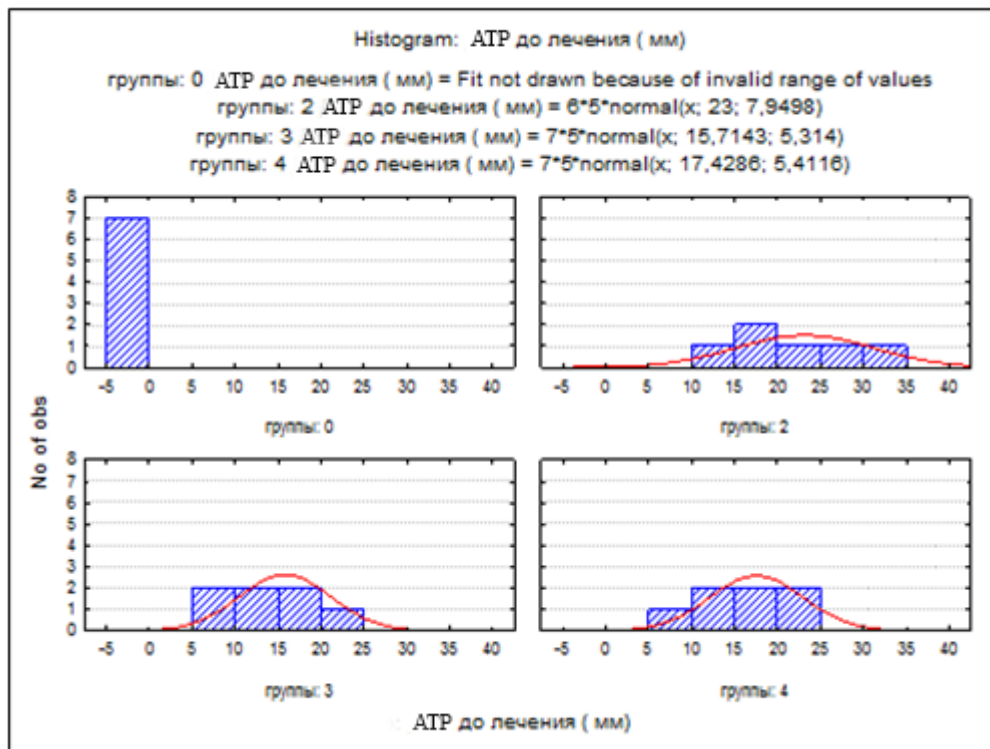


Рисунок 22 - Иллюстрация «нормальности групп» наблюдения во второй серии опытов согласно критерию Краскелла-Уоллиса ( $p=0,0026$ ), рассчитанному по величине эритем в ответ на внутрикожное введение аллергена туберкулезного рекомбинантного.

Результаты обследования инфицированных нелеченных кроликов показали развитие у них тяжелого туберкулезного пансальпингита с облитерацией просвета маточных труб на всем протяжении. Специфический характер изменений подтвердили посевы гомогенатов слизистой оболочки, в которых отмечен рост МБТ, а также данные внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, регистрирующего наличие сенсибилизации уже с 30 дня после заражения и сохраняющегося до 150 дня (завершение эксперимента), величина эритемы на этом сроке была достоверно в 5 раз выше, чем у животных, получавших только противотуберкулезные препараты, и в 7,5 раз - по сравнению с кроликами, которым трансплантировали МСК (рисунок 23).

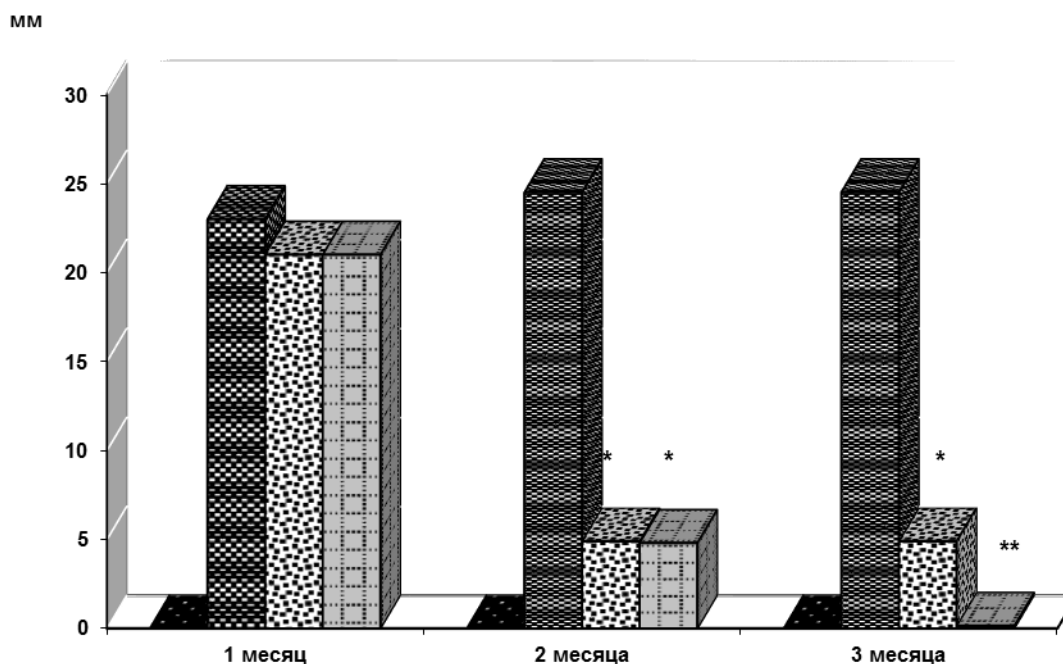


Рисунок 23 - Средний размер эритроцит (мм) в ответ на введение АТР кроликам на разных сроках противотуберкулезной химиотерапии: \*- достоверность по отношению к контролю заражения ( $p < 0,05$ ), \*\* - достоверность между группами лечения ( $p < 0,05$ ).

Об активности воспалительного процесса свидетельствовали и результаты гематологических исследований периферической крови: содержание лейкоцитов и величина СОЭ достоверно превышали в течение всего эксперимента показатели в опытных группах, на завершающем этапе количество лейкоцитов было в 1,4 - 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) больше по сравнению с данными кроликов 4 и 3 групп (соответственно), а величина СОЭ - в 2,1-2,3 раза соответственно в 4 и 3 группах ( $p < 0,05$ , таблица 42).

Таблица 42 - Динамика гематологических показателей периферической крови в группах наблюдения через 60 и 120 дней от начала противотуберкулезной терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	60 дней				120 дней			
	Группы наблюдения				Группы наблюдения			
	1 n=6	2 n=7	3 n=7	4 n=7	1 n=6	2 n=7	3 n=7	4 n=7
Лейкоциты, $10^9/л$	7,9 $\pm 0,19$	14,95 $\pm 5,31$	8,71 $\pm 1,4$ $p_{2-3} < 0,05$	8,97 $\pm 0,62$ $p_{2-4} < 0,05$	7,67 $\pm 0,47$	13,2 $\pm 5,63$	8,18 $\pm 1,39$ $p_{2-3} < 0,05$	9,32 $\pm 1,36$ $p_{2-4} < 0,05$

Эритроциты, $10^{12}/л$	6,13 ±0,1	5,31 ±0,18 p <sub>1-2</sub> <0,05	5,84 ±0,12	5,87 ±0,12	6,2 ±0,15	5,38 ±0,2 p <sub>1-2</sub> <0,05	5,87 ±0,15	5,86 ±0,15
Тромбоциты, $10^9/л$	366,0 ±48,0	528,0 ±75,0	467,0 ±44,0	482,0 ±68,0	437,0 ±102,0	375,0 ±78,0	403,0 ±46,0	425,0 ±51,0
СОЭ, мм/ч	1,86 ±0,34	4,33 ±1,11	3,42 ±0,61	2,57 ±0,29	2,19 ±0,18	4,5 ±1,23 p <sub>1-2</sub> <0,05	2,0 ±0 p <sub>2-3</sub> <0,05	2,17 ±0,04 p <sub>2-4</sub> <0,05
Гемоглобин, г/л	131,0 ±4,0	119,0 ±2,0 p <sub>1-2</sub> <0,001	139,0 ±2,0 p <sub>2-3</sub> <0,001	138,0 ±2,0 p <sub>2-4</sub> <0,001	122,0 ±3,0	113,0 ±9,5	114,0 ±4,0	119,0 ±4,0

Таблица 43 - Динамика показателей лейкоцитарной формулы в группах модельных животных через 60 и 120 дней от начала противотуберкулезной терапии (M±m)

Показатели (%)	60 дней				120 дней			
	Группы наблюдения				Группы наблюдения			
	1 n=6	2 n=7	3 n=7	4 n=7	1 n=6	2 n=7	3 n=7	4 n=7
Сегментоядерные нейтрофилы	28,0 ±3,0	25,0 ±3,2	24,0 ±5,0	21,0 ±4,0	23,0 ±3,0	25,0 ±2,5	31,0 ±4,6	29,4 ±5,0
Палочкоядерные нейтрофилы	0	0	0	0	0,14 ±0,14	0,17 ±0,17	0	0
Лимфоциты	59,0 ±5,5	58,3 ±5,0	59,0 ±6,0	60,0 ±4,0	64,0 ±6,0	64,0 ±2,9	58,0 ±3,4	58,0 ±6,5
Моноциты	7,0 ±2,8	13,0 ±3,0	8,2 ±2,2	12,9 ±1,9	4,0 ±1,0	4,7 ±1,1	5,0 ±0,7	6,0 ±1,0
Эозинофилы	3,0 ±0,9	8,6 ±3,7	1,7 ±0,8	3,4 ±1,4	1,5 ±0,3	2,14 ±0,8	2,9 ±0,7	2,14 ±1,05
Базофилы	0	2,0 ±1,3	0,29 ±0,19	0,14 ±0,14	0,6 ±0,8	2,29 ±0,7	0 p <sub>2-3</sub> =0,01	0,17 ±0,17 p <sub>2-4</sub> =0,01

Кроме того, в периферической крови зараженных нелеченных животных отмечен стабильно высокий уровень С-реактивного белка на протяжении всего периода наблюдения, составивший к концу эксперимента  $13,75 \pm 2,0$  г/л против  $2,2 \pm 1,2$  г/л - в группе 3 (ПТП) и  $1,1 \pm 0,8$  г/л - в группе 4 (ПТП+МСК) ( $p < 0,01$ , таблица 45).

Таблица 44 - Динамика биохимических показателей в группах модельных животных через 90 и 150 дней после инокуляции инфаркта ( $M \pm m$ )

Показатели	90 дней после заражения				150 дней после заражения			
	Группы наблюдения				Группы наблюдения			
	1 п=6	2 п=7	3 п=7	4 п=7	1 п=6	2 п=7	3 п=7	4 п=7
Общий белок, г/л	53,9 $\pm 0,45$	59,0 $\pm 1,8$ $p_{1-2} < 0,001$	59,0 $\pm 0,7$ $p_{1-3} < 0,001$	61,3 $\pm 0,5$ $p_{1-4} < 0,001$	55,0 $\pm 1,2$	65,0 $\pm 0,8$ $p_{1-2} < 0,001$	68,0 $\pm 1,0$ $p_{1-3} < 0,001$	65,0 $\pm 1,3$ $p_{1-4} < 0,001$
АЛТ, Е/л	26,0 $\pm 1$	42 $\pm 6$ $p_{1-2} < 0,05$	30,9 $\pm 4,3$	31,6 $\pm 1,8$	32 $\pm 3$	49 $\pm 6$	44 $\pm 3,5$	35 $\pm 15,5$
АСТ, Е/л	32,3 $\pm 3,2$	29 $\pm 1$	30 $\pm 2$	25,6 $\pm 1,7$	47 $\pm 5,6$	34 $\pm 2$	35,7 $\pm 0,7$	39,6 $\pm 9$
Общий билирубин мкмоль/л	10,6 $\pm 0,9$	11,7 $\pm 1,2$	11,3 $\pm 0,52$	11,5 $\pm 1$	25,6 $\pm 7$	14,6 $\pm 2,7$	11 $\pm 1,4$	12 $\pm 2,2$
Глюкоза, моль/л	7,3 $\pm 0,2$	8,0 $\pm 0,4$	8,0 $\pm 0,4$	8,0 $\pm 0,3$	7,3 $\pm 0,14$	8,0 $\pm 0,3$ $p_{1-3} < 0,01$	9,0 $\pm 0,4$ $p_{2-3} < 0,01$	7,6 $\pm 0,3$ $p_{3-4} < 0,01$
Мочевина, моль/л	5,3 $\pm 0,2$ $p_{1-3} < 0,001$	5,4 $\pm 0,3$	3,8 $\pm 0,03$ $p_{2-3} < 0,001$	5,6 $\pm 0,5$ $p_{3-4} < 0,001$	5,2 $\pm 0,5$	6,8 $\pm 0,8$	6,3 $\pm 0,2$	6,7 $\pm 0,6$
Креатинин, мкмоль/л	108 $\pm 7$	121 $\pm 4$	100 $\pm 16$	112 $\pm 5$	76 $\pm 5$	103 $\pm 2$ $p_{1-2} < 0,001$	97 $\pm 2$ $p_{1-3} < 0,001$	97 $\pm 4,9$ $p_{1-4} < 0,001$

Таблица 45 - Динамика белков острой фазы у экспериментальных животных через 90 и 150 дней после инокуляции инфекта ( $M \pm m$ )

Показатели	90 дней				150 дней			
	Группы наблюдения				Группы наблюдения			
	1 п=6	2 п=7	3 п=7	4 п=7	1 п=6	2 п=7	3 п=7	4 п=7
С-реактивный белок, мг/л	0	13,75 $\pm 2,0$	3,5 $\pm 1,3$ $p_{2-3} < 0,01$	2,6 $\pm 1,2$ $p_{2-4} < 0,01$	0,5 $\pm 0,5$	13,3 $\pm 1,5$	2,2 $\pm 1,2$ $p_{2-3} < 0,01$	1,1 $\pm 0,8$ $p_{2-4} < 0,01$
ГГТП, Е/л	6,2 $\pm 0,3$	7,8 $\pm 0,6$	5,9 $\pm 0,9$	7,0 $\pm 0,5$	2,5 $\pm 1,0$	4,5 $\pm 1,2$	3,6 $\pm 0,3$	6,3 $\pm 1,3$

При лапароскопической ревизии брюшной полости кроликов группы контроля заражения через 60 дней после инфицирования визуализировались



определялась прогрессирующая отечность, выраженная гиперемия и расширение ампулярного отдела маточной трубы на стороне инфицированного маточного рога (рисунок 24).



Рисунок 24 - Инфицированная левая маточная труба через 60 дней от момента инокуляции *M. tuberculosis* Erdman у модельного животного № 7 из группы контроля заражения.

Под влиянием противотуберкулезной терапии показатели активности специфической инфекции существенно снизились. Через 60 дней лечения противотуберкулезными препаратами кроликов 3-ей группы не определялись МБТ в посевах гомогенатов слизистой оболочки маточных труб. Достоверно уменьшился средний размер эритем в ответ на внутрикожное введение аллергена туберкулезного рекомбинантного до  $4,9 \pm 1,0$  мм против  $21,0 \pm 1,28$  мм на сроке 30 дней лечения ( $p < 0,05$ , рисунок 23). Анализ данных гематологических исследований периферической крови показал значимое снижение лейкоцитов с  $14,95 \pm 5,31$  ( $10^9/\text{л}$ ) в контроле заражения до  $8,71 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ) со стабилизацией показателя к завершению курса терапии (через 120 дней), что практически сопоставимо с показателями интактной группы (таблица 42), также к этому сроку отмечена нормализация количества базофилов (таблица № 43). Через 60 дней от начала курса лечения (или 90 дней от момента инфицирования) отмечалось достоверное уменьшение содержания С-реактивного белка в периферической крови до  $3,5 \pm 1,3$  мг/мл против  $13,7 \pm 2$  мг/мл в контроле заражения ( $p < 0,01$ , таблица 45). В последующий период в результате проводимой терапии уровень

белка "острой фазы" продолжал снижаться и к 120 дню эксперимента уменьшился в 1,6 раза (рисунок 25).

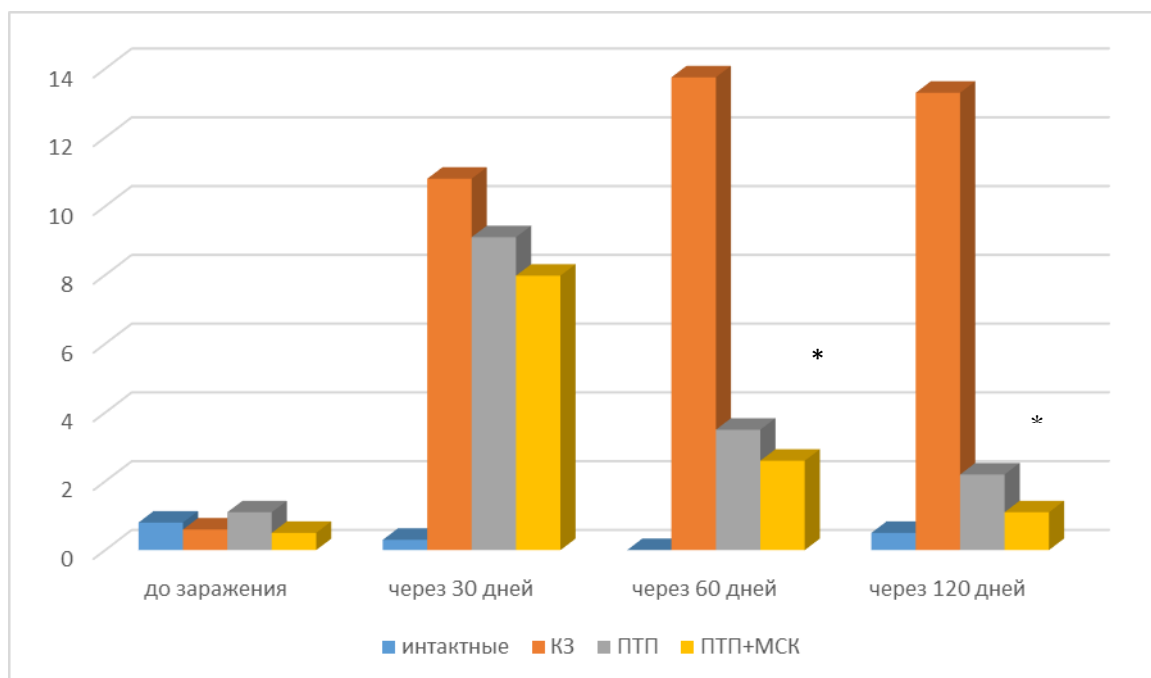


Рисунок 25 - Динамика уровня С-реактивного белка в группах модельных животных на разных сроках противотуберкулезной терапии. Примечание: \* -  $p < 0,01$  между группой контроля заражения и животными опытных групп.

Следует отметить, что у всех животных, независимо от групповой принадлежности, регистрировали диспротеинемию: увеличение содержания глобулинов в периферической крови было в 2,2 раза выше, чем альбуминов, что, вероятно, в большей степени обусловлено сезонностью и особенностями пищевого рациона кроликов.

Таблица 46 - Динамика белковых фракций в группах модельных животных через 90 и 150 дней после инокуляции инфекта ( $M \pm m$ )

Показатели	90 дней				150 дней			
	Группы наблюдения				Группы наблюдения			
	1 n=6	2 n=7	3 n=7	4 n=7	1 n=6	2 n=7	3 n=7	4 n=7
Глобулины, г/л	35,4 $\pm 0,3$	41,5 $\pm 1,6$ $p_{1-2} < 0,001$	40,0 $\pm 0,9$ $p_{1-3} < 0,001$	43,0 $\pm 0,8$ $p_{1-4} < 0,001$	36,7 $\pm 0,9$	48 $\pm 0,7$ $p_{1-2} < 0,001$	44,9 $\pm 0,9$ $p_{1-3} < 0,001$	45,0 $\pm 1,3$ $p_{1-4} < 0,001$
Альбумины,	17,7 $\pm 0,27$	17,9 $\pm 0,3$	18,37 $\pm 0,3$	18,54 $\pm 0,5$	18,4 $\pm 0,3$	20,1 $\pm 0,36$	19,8 $\pm 0,37$	19,0 $\pm 0,33$

г/л								
Коэф фици- ент А/Г	0,49± 0,005	0,43± 0,013 P1- 2<0,05	0,46± 0,017 P1- 3<0,05	0,43 ±0,02 P1-4< 0,05	0,504± 0,007	0,45 ±0,01 P1- 2<0,001	0,41 ±0,003 P1-3<0,001	0,43 ±0,01 P1-4<0,001

Трансплантация МСК кроликам 4-й группы на 90 день после заражения способствовала повышению эффективности проводимой противотуберкулезной терапии, что привело к дальнейшему уменьшению активности воспалительного процесса. При этом, на 150 день после инфицирования регистрировали достоверное уменьшение размера эритем в ответ на введение АТР в 7 раз ( $p < 0,05$ , рисунок 23), значимое снижение в 2 раза уровня С-реактивного белка (таблица 45, рисунок 25) и содержание лейкоцитов в 1,2 раза (таблица 42) по сравнению группой животных, получавших только ПТП.

Изучение функциональной активности перитонеальных макрофагов у кроликов с туберкулезным сальпингитом, получавших в течение 120 дней противотуберкулезную терапию с включением мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, привело к достоверному повышению эффективности фагоцитоза (таблица 47, рисунок 26).

Таблица 47 - Показатели фагоцитоза у кроликов с туберкулезным сальпингитом через 120 дней противотуберкулезной терапии с включением мезенхимальных стромальных клеток костного мозга ( $M \pm m$ )

№ гр.	Условия опыта	Фагоцитарная активность пМф(%)	Фагоцитарное число (кол-во дрожжевых клеток)	Показатель завершенности фагоцитоза (кол-во дрожжевых клеток)	Индекс завершенности фагоцитоза (усл.ед.)
1.	Интактные n=6	42,8±0,71	4,48±0,37	88,67±14,0	2,1±0,24
2.	Контроль заражения n=3	33,67±2,66 p <sub>1-2</sub> <0,02	3,77±0,13	37,0±4,48 p <sub>1-2</sub> <0,01	1,84±0,1
4.	ПТП+МСК n=4	43,8±3,01 p <sub>2-4</sub> <0,05	3,99±0,34	67,75±5,14 p <sub>2-4</sub> <0,05	1,6±0,11

Оценка фагоцитоза у кроликов контроля заражения показала ингибицию фагоцитарных реакций по двум из 4 изученных показателей по сравнению с интактной группой: поглотительной - в 1,3 раза по ФА (с  $42,8 \pm 0,71\%$  до  $33,67 \pm 2,66\%$ ,  $p < 0,05$ ), переваривающей – в 2,3 раза (по ПЗФ - с  $88,67 \pm 14,0$  др. кл. до  $37,0 \pm 4,48$   $37,0 \pm 4,48$   $p < 0,01$ ). Угнетение активности пМф, отмеченное у нелеченных животных с туберкулезным сальпингитом в данном эксперименте, согласуется с результатами предыдущих исследований на моделях генерализованного туберкулеза у мышей и туберкулезном остите у кроликов.

Применение клеточного продукта на основе МСК сопровождалось достоверным повышением поглотительной способности перитонеальных макрофагов по ФА в 1,3 раза (до  $43,8 \pm 3,01\%$  против  $33,67 \pm 2,66\%$  в контроле заражения,  $p < 0,05$ ), переваривающей способности по ПЗФ - в 1,8 раза (до  $67,75 \pm 5,14$  дрожжевых клеток против  $37,0 \pm 4,48$ ,  $p < 0,05$ ) практически до уровня интактных животных. Стимулирующее действие МСК на фагоцитоз, ингибированный у кроликов с туберкулезом половых органов, возможно, свидетельствует о восстановлении субпопуляционного баланса Th1 и Th2 в сторону преобладания Th1 лимфоцитов, которые продуцируют IFN- $\gamma$  - один из важнейших путей активации макрофагов.

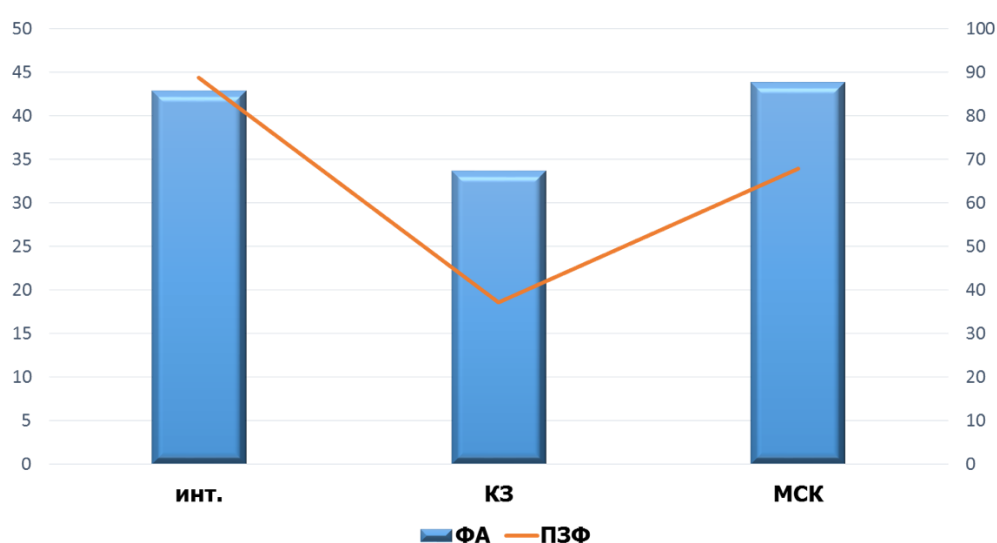
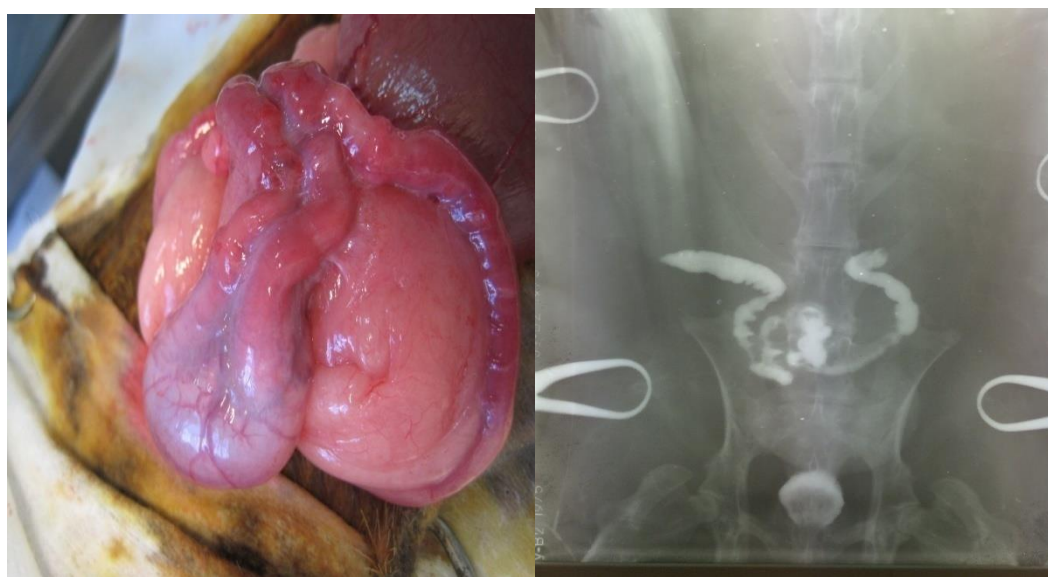


Рисунок 26 - Влияние мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на эффективность фагоцитоза пМф у кроликов с туберкулезным сальпингитом, получавшим противотуберкулезную терапию в течение 120 дней: \* -

достоверность с интактной группой по ФА; \*\* - достоверность с контролем заражения по ФА и ПЗФ; ^ - достоверность с интактной группой по ПЗФ.

При ревизии брюшной полости животных группы контроля заражения через 150 дней после инокуляции инфекта после инфицирования выявляли рыхлые и плоскостные спайки, облитерацию маточных труб. При макроскопическом обследовании эвтаназированных на этом сроке модельных животных группы контроля заражения установили деформацию левых маточных труб с образованием в 50% случаев сактосальпинксов, просвет которых на протяжении 1,5 см был заполнен однородными казеозными массами мелко эластичной консистенции беловато-желтоватого цвета (рисунок 27,1А). При гистеросальпингографии отмечена облитерация маточных труб и полная задержка выхода контрастного вещества в брюшную полость, что свидетельствует о непроходимости как инфицированной, так и коллатеральной маточных труб (рисунок 27, 1Б).



1 А

1 Б



2А

2Б

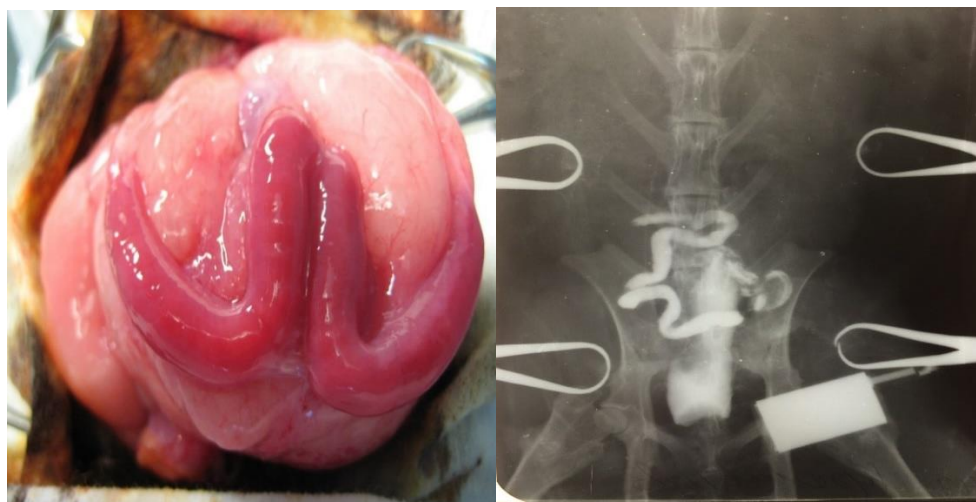
Рисунок 27- Макроскопическая оценка состояния половых органов модельных животных через 150 дней от момента инокуляции инфекта. А-лапаротомия; Б - гистеросальпингография: 1А и Б - из группы контроля заражения; 2 А и Б - из группы, леченных ПТП.

Под влиянием противотуберкулезной терапии у кроликов третьей группы наблюдалось существенное снижение тяжести течения экспериментального туберкулеза половых органов. При эндоскопической оценке органов брюшной полости и малого таза по результатам лапаротомии визуализировалась умеренная степень спаечного процесса половых органов, не обнаружены грубые деформации маточных труб, тяжелый спаечный процесс, признаки инфильтрации, казеозного некроза (рисунок 27, 2А). При проведении гистеросальпингографии отмечена частичная проходимость маточных труб для контрастного вещества (рисунок 27, 2Б).

В то же время у реципиентов МСК (4-ая группа) в процессе визуального мониторинга сравнительная оценка макроскопических критериев локальной воспалительной реакции показала явную тенденцию к стабилизации спаечного процесса, представленного, в основном, единичными рыхлыми узкими спайками без деформации передней брюшной стенки и маточных труб. Признаков организации фибрина не было. Реакция альтерации в области инфицированной маточной трубы протекала менее агрессивно, сохранились объем и рельеф ампулярного отдела маточной трубы без признаков инфильтрации. При



проведении гистеросальпингографии отмечается выход контрастного вещества в брюшную полость через проходимые маточные трубы (рисунок 28).



А Лапаротомия

Б Гистеросальпингография

Рисунок 28 - Оценка состояния половых органов модельных животных, получавших противотуберкулезные препараты в сочетании с мезенхимальными стромальными клетками костного мозга, через 150 дней от момента инокуляции инфекта.

При статистическом анализе морфометрических параметров срезов половых органов (использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса) отмечали достоверные различия у кроликов четвертой группы, получавших ПТП в сочетании с МСК, в сравнении с данными модельных животных группы контроля химиотерапии: увеличение сосудов СО подушки - в 2 раза ( $p < 0,001$ ); количества фибробластов - в 1,3 раза ( $p = 0,09$ ), толщины ПО - в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ), уменьшение инфильтрированности нейтрофилами - в 1,2 раза ( $p = 0,06$ ).

Таблица 48 - Морфометрические параметры половых органов в исследуемых группах экспериментальных животных через 150 дней после инокуляции инфекта, ( $M \pm m$ )

Параметры (среднее значение)	Группы наблюдения			
	1 (n=11)	2 (n=10)	3 (n=3)	4 (n=12)
Диаметр среза на стекле, мм	4,81±0,377	5,8±0,646	5,41±0,374	5,87±0,314
Толщина «подушки», мм	1,363±0,149	1,51±0,38	1,883±0,448	2,141±0,320
Выраженность «подушки» СО (0-1-2-	1,727±0,194	1,6±0,371	1,7±0,21	1,8±0,241

3)				
Кол-во желез «подушки» (0-1-2-3)	1,363±0,203	0,9±0,179	1,5±0,341	1,41±0,19
Фиброз «подушки» (0-1-2-3)	1,272±0,14	1,1±0,233	0,83±0,166	1,5±0,194
Толщина СО, мм	0,436±0,09	0,3±0,105, p <sub>1-2</sub> = 0,066	0,18±0,276	0,254±0,037
Толщина СП, мм	0,204±0,02	0,134±0,025 p <sub>1-2</sub> <0,05	0,088±0,017	0,145±0,016
Кол-во СклЭ	6,727±0,40	5,5±0,99	5,83±0,945	5,33±0,791
Кол-во желез (сред. арифм., 5п/з x 10)	50,67±3,237	47,985±11,1	42,3±5,75	44±4,62
Толщина МО в зоне подушки, мм	1,00±0,21	0,92±0,211	1,4±0,186	1,483±0,142
Толщина МО наружной части, мм	0,427±0,111	0,44±0,088	0,71±0,26	0,583±0,119
Толщина ПО, мм	0,02±0,008	0,037±0,004	0,021±0,001	0,08±0,017, p <sub>1-4</sub> <0,001
Инфильтрированность Лф (0-1-2-3)	2,27±0,14	1,9±0,27	1,5±0,22	1,75±0,179
Инфильтрированность Нф (0-1-2-3)	1,636±0,152	1,1±0,314	0,75±0,179	0,67±0,33 p <sub>1-4</sub> =0,06
Отек (0-1-2-3)	0,18±0,12	0,2±0,133	0,33±0,21	0,33±0,142
Фиброз (0-1-2-3)	1±0,134	0,8±0,249	1,16±0,166	1,41±0,192
Фибробласты (0-1-2-3)	1±0,134	1,±0,21	1,33±0,21	1,667±0,142 p <sub>1-4</sub> = 0,09
Децидуальность (0-1-2-3)	1,727±0,194	1,2±0,290	1,5±0,223	1,16±0,112
Сосуды СО подушки кол-во, мм <sup>2</sup>	79,9±6,07	68,8±11,45	64,0±2,22	130,25±9,456 p<0,001
Сосуды (сред. арифм. 5п/зх40)	27,41±2,22	29,5±4,25	31,1±4,51	36,9±3,0
Полнокровие (0-1-2-3)	1,545±0,207	1,6±0,2666	2,333±0,210	1,6666±0,188
ТВС (0-1-2-3)	0	0,3	0	0
П/в фиброз (0-1-2-3)	0	0	0	0
Циль-Нельсен (0-1)	0		0	0

При микроскопическом исследовании через 150 дней левой (инфицированной) маточной трубы кроликов 2 группы (контроль заражения) в ее стенке обнаруживались тяжелые некротические изменения, максимально выраженные в эпителии (рисунок 29). Эндометрий отторгнут, стенки рога



экстазированы. Внутренняя поверхность стенки рога представлена эпителиоидно-макрофагальным валом без формирования гигантских многоядерных клеток, рыхло связанным с густо инфильтрированной лимфоцитами и нейтрофилами собственной пластинкой слизистой оболочки. Мышечный слой уплотнен, с явлениями дистрофии миоцитов. Периметрий несколько утолщен, слабо инфильтрирован нейтрофилами и лимфоцитами.

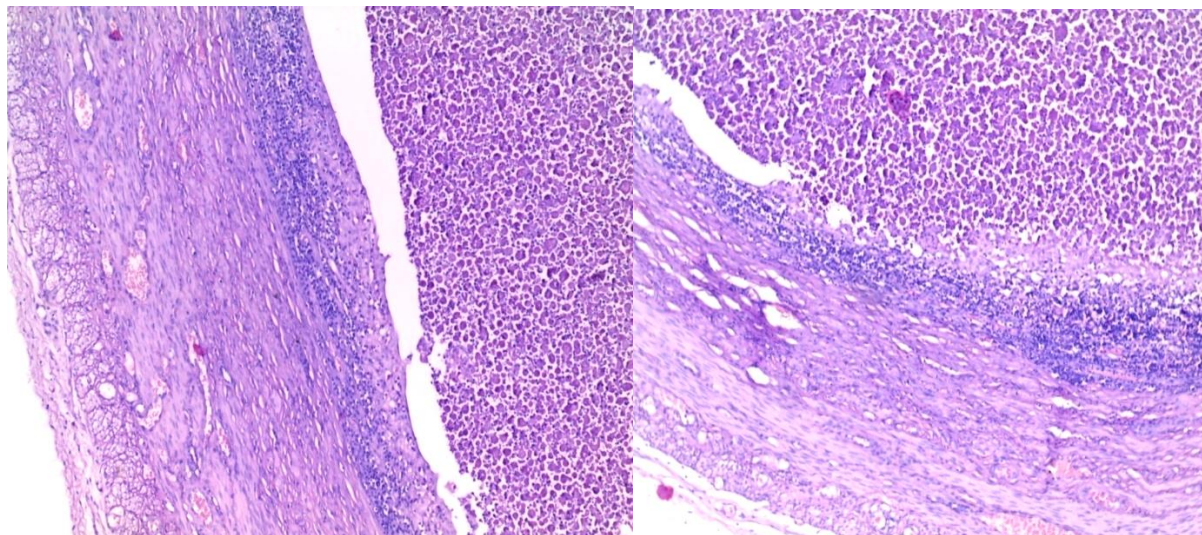


Рисунок 29 - Левый рог матки в центральной трети кролика из группы контроля заражения через 150 дней после инокуляции микобактерий. Просвет рога заполнен казеозно-некротическими массами крупнопятнистого вида (тени погибших макрофагов). Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100.

Наблюдалось нарушение целостности всего эпителиального пласта и образование язвенных дефектов и эрозий, в дне которых определялись ядерный детрит и распадающиеся лейкоциты. Весь пласт разрыхлялся, эпителиоциты резко увеличивались в размерах и округлялись, цитоплазма их просветлялась и вакуолизировалась, а ядра уплощались и оттеснялись к периферии, под ядерную оболочку. Подслизистая оболочка была утолщена, разрыхлена, инфильтрирована лимфоидными элементами (рисунок 30); некробиотические изменения были менее выражены, чем в эпителии. Наряду с ними обнаруживалась типичная гранулематозная реакция с казеозно-некротическими очагами, окруженными эпителиоидноклеточным валом, а снаружи располагались скопления

фибробластов и лимфоидных элементов (рисунок 31). Здесь же встречались и единичные клетки Лангханса.

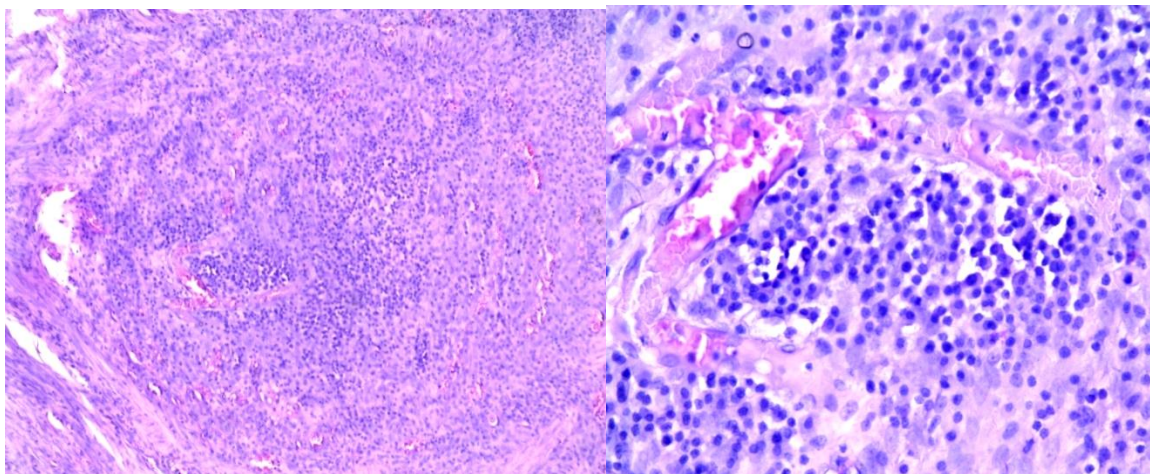


Рисунок 30 - Специфические грануляции в структуре стенки маточного рога кролика из группы контроля заражения (через 150 дней после инокуляции микобактерий) в зоне облитерации его просвета – эпителиоидные клетки, макрофаги, лимфоциты, преимущественно плазматические клетки, большое количество полнокровных капиллярного типа сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x400.

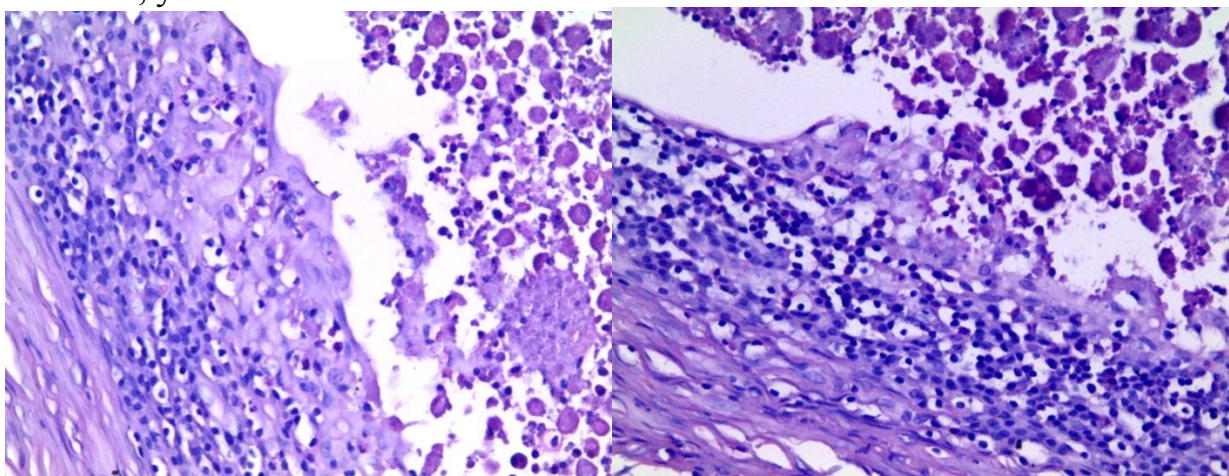


Рисунок 31- Стенка маточного рога кролика из группы контроля заражения через 150 дней после инокуляции микобактерий. Казеозные массы рыхло связаны с эпителиоидноклеточным слоем, лежащем на инфильтрированной лимфоцитами и нейтрофилами собственной пластинке слизистой оболочки. Мышечный слой удерживает воспаление в рамках слизистых слоев. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x400.

Разрыхление, отек, очаговая лимфогистиоцитарная реакция и некробиотические изменения имелись в мышечной и серозной оболочках. В просвете трубы содержались обильные некротические массы, представлявшие собой клеточный и ядерный детрит (рисунок 32).



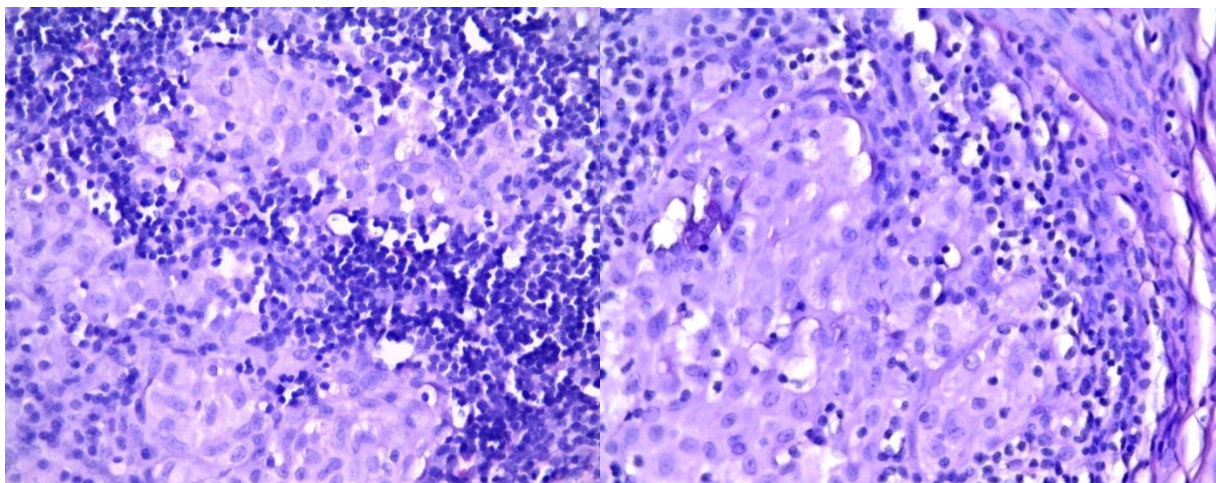


Рисунок 32 - в структуре стенки маточного рога (мышечной оболочки) кролика из группы контроля заражения (через 150 дней после инокуляции микобактерий) выявляются единичные субмилиарные эпителиоидноклеточные гранулемы продуктивного типа, окруженные лимфоцитарным валом. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x400.

Были выявлены сосудистые расстройства в виде чередования гиперемии и ишемии. В одних местах обнаруживались расширенные сосуды, в других же просвет их был резко сужен и принимал щелевидную форму в результате сдавления периваскулярным лимфогистиоцитарным инфильтратом. При окраске по Цилю-Нельсену в некротических массах выявлялось большое количество микобактерий, либо свободно в некротических массах, либо внутриклеточно (в эпителиоидных клетках, макрофагах и клетках Лангханса) (рисунки 33- 35).

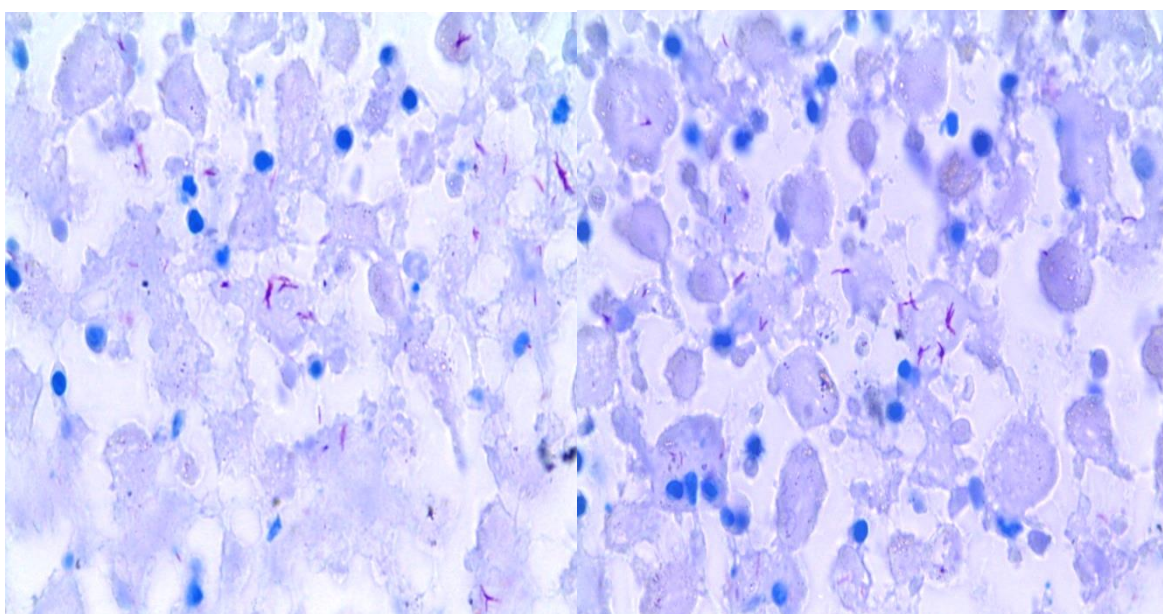


Рисунок 33 - Кислотоупорные формы бактерий в казеозных массах пораженного маточного рога кролика из группы контроля заражения (через 150 дней после инокуляции микобактерий). Располагаются преимущественно в цитоплазме погибших макрофагов. Окраска по Цилю-Нельсену, ув. x1000.

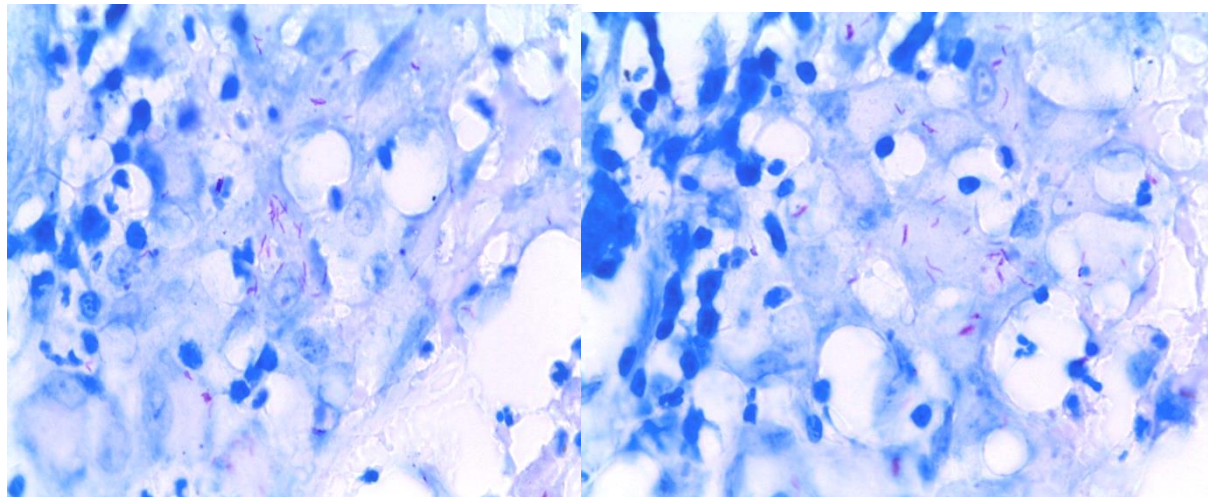


Рисунок 34 - Кислотоупорные формы бактерий в цитоплазме эпителиоидных клеток стенки маточного рога кролика из группы контроля заражения (через 150 дней после инокуляции микобактерий). Окраска по Цилю-Нельсену, ув. x1000.

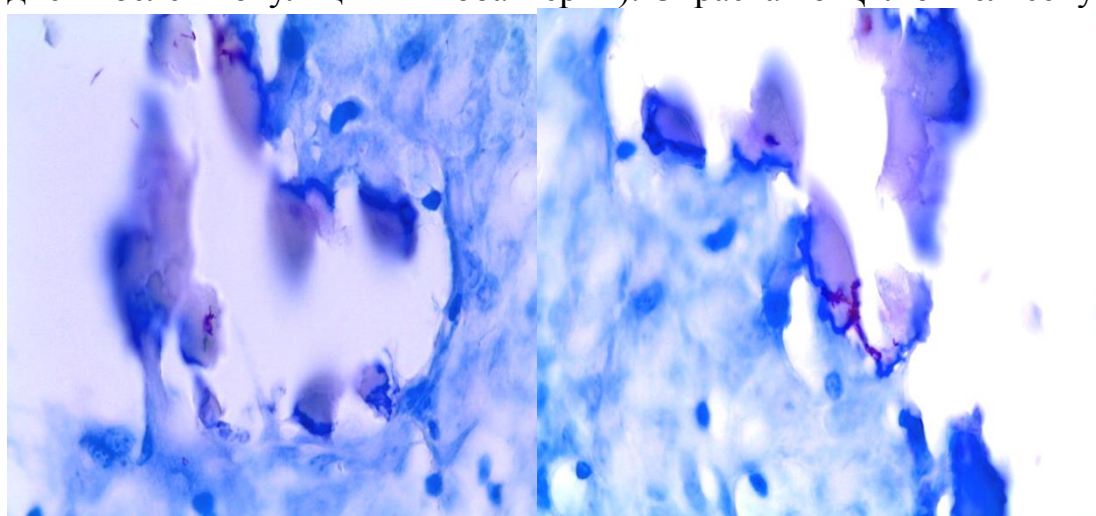


Рисунок 35 - Кислотоупорные формы бактерий в структуре кальцинированных масс эпителиоидноклеточных гранул стенки маточного рога кролика из группы контроля заражения (через 150 дней после инокуляции микобактерий). Окраска по Цилю-Нельсену, ув. x1000.

В незараженной маточной трубе кроликов второй группы наблюдалось разрыхление стенки, обусловленное отеком и гиперемией, кровоизлияний выявлено не было. В мышечной оболочке имелись периваскулярные лимфоидные

скопления, а специфические грануляции не развивались. Не выявлялись и микобактерии.

У кроликов третьей группы, леченных только противотуберкулезными препаратами, некротические массы в просвете трубы отсутствовали, что служило свидетельством восстановления перистальтики и эвакуаторной способности трубы. Эпителиальная выстилка определялась на большем протяжении, но в отдельных участках была истонченной, несколько разрыхленной и состояла из уплощенных эпителиоцитов. Отмечалось сращение складок слизистой оболочки и формирование грубых сосочковых структур с фиброзированной стромой. Большей частью сохранялись и нормальные общие цитологические особенности эпителиоцитов. Максимальные изменения имелись в подслизистой оболочке и в соседнем с ней слое циркулярных мышечных волокон. Отмечалось значительное утолщение собственной пластинки слизистой оболочки с разрастанием своеобразных крупных многоотростчатых клеток со светлой однородной цитоплазмой и средних размеров ядрами овальной формы. Эти клетки имели и другие цитологические особенности, в частности, порою они соединялись своими отростками в своеобразный синцитий. Такие морфологические детали служат, очевидно, достаточным основанием для идентификации этих клеток в качестве миофибробластов. Тут же располагались тяжи клеток, напоминавших зрелые фиброциты и ориентированных вдоль пучков новообразованных коллагеновых волокон разной толщины. В мышечном слое наблюдалось чередование гиперемизированных и ишемизированных очагов, а между пучками мышечных волокон выявлялись периваскулярные лимфогистиоцитарные скопления. Расстройства кровообращения в стенке трубы не отмечались. Серозная оболочка была утолщена, обнаруживались разрыхление и фиброз субсерозной клетчатки. При микроскопическом исследовании незараженной трубы в ее стенке определялись мелкие периваскулярные лимфоидные скопления и разрыхление субсерозной клетчатки (рисунок 36).



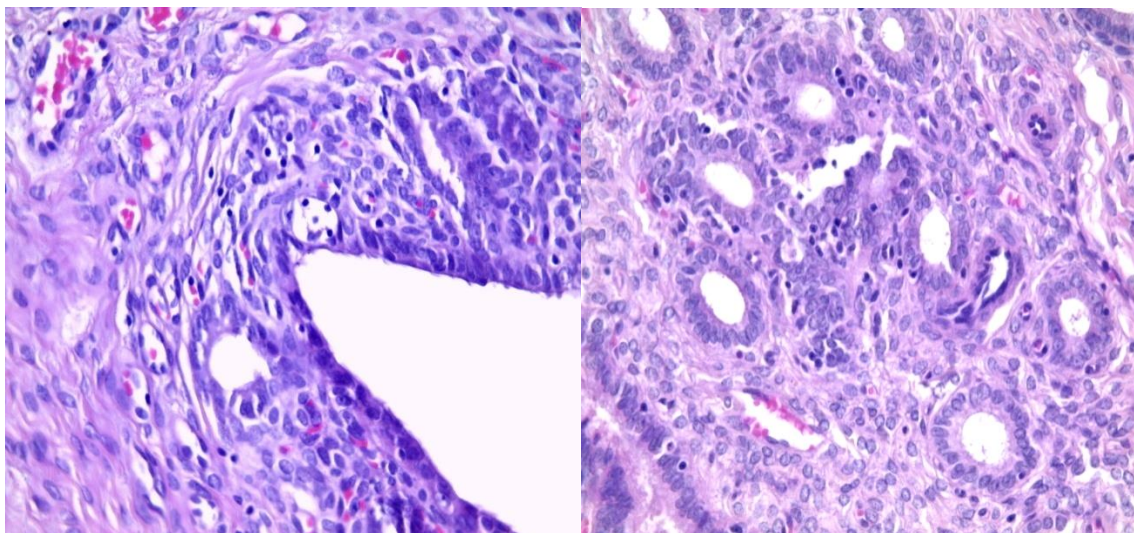


Рисунок 36 - Инфильтрация лимфоцитами слизистой оболочки маточного рога кролика, леченного противотуберкулезными препаратами (через 150 дней после инокуляции микобактерий). Окраска гематоксилином и эозином, ув. x400.

Сочетание специфической терапии с введением МСК значительно изменило характер фиброзных изменений в маточной трубе. Просвет трубы был свободен, почти на всем протяжении имелась микроскопическая структура нормальной складчатости слизистой оболочки, причем складки были большей частью тонко ветвящимися и лишь в некоторых местах такими же сросшимися, как у кроликов 3-ей группы, леченных только ПТП. Эпителий располагался на тонкофибриллярной основе и был представлен секреторными и реснитчатыми клетками с явным преобладанием последних. В глубоких слоях подслизистой оболочки, где у кроликов, леченных ПТП, имелись значительно выраженные фиброзные изменения и разрастания миофибробластов, у кроликов 4-й группы определялись тонкие, рыхло расположенные коллагеновые волокна и нежнобазофильный бесклеточный матрикс, на фоне которого выделялись фибробласты и немногочисленные миофибробласты, в этом случае почти не отличимые друг от друга по цитологическим нюансам (рисунки 37-41)

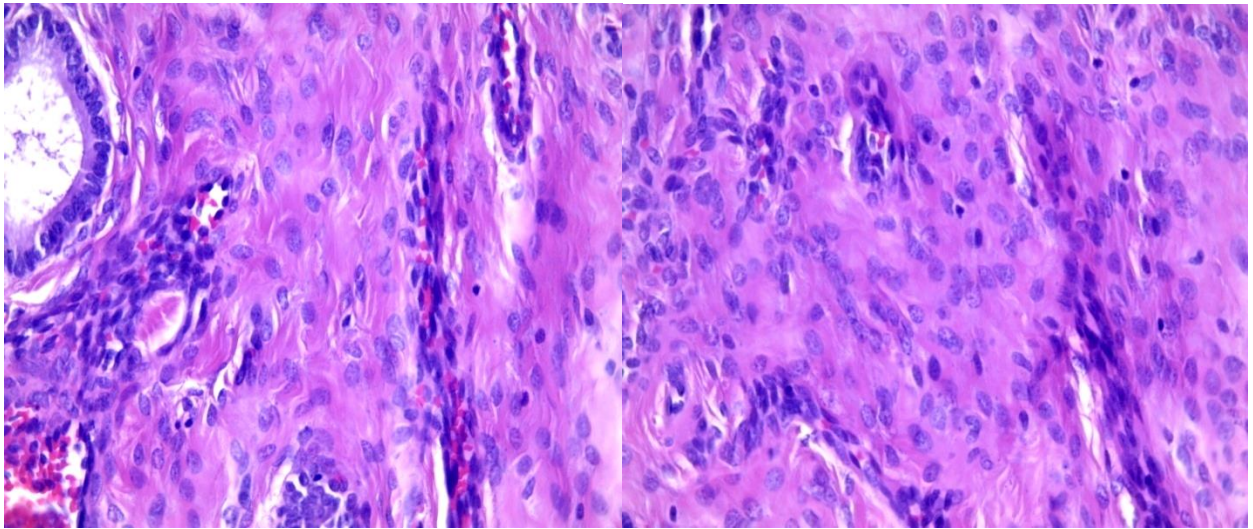


Рисунок 37 - Децидуализированные фибробласты слизистой оболочки матки кролика из группы 4, получавшего противотуберкулезную терапию в сочетании с МСК (через 150 дней после инокуляции микобактерий). Окраска гематоксилином и эозином, ув. x400.

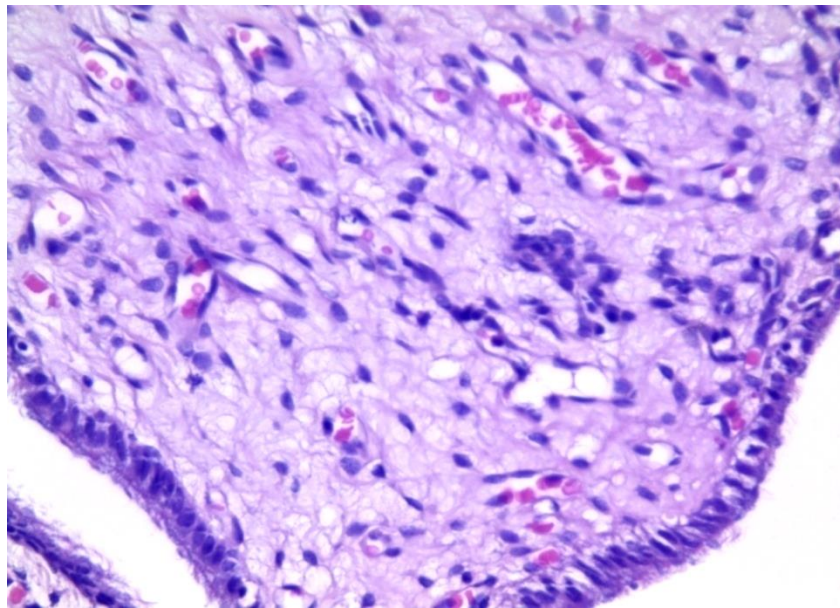


Рисунок 38 - Слабовыраженные фибробласты слизистой оболочки матки кролика из группы 4, получавшего противотуберкулезную терапию в сочетании с МСК (через 150 дней после инокуляции микобактерий), отек стромы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x400.



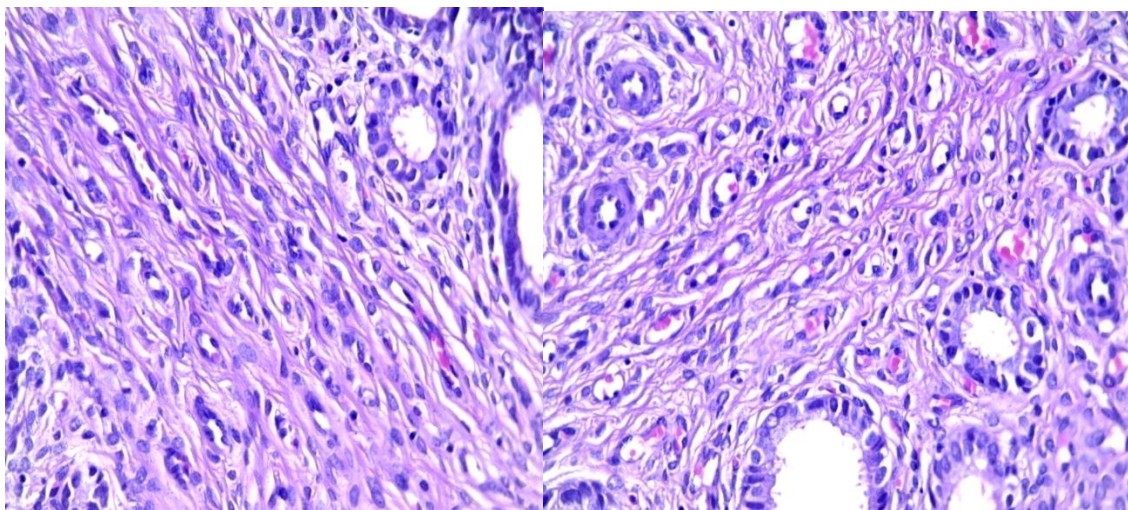


Рисунок 39 - Недецидуализированная строма слизистой оболочки матки кролика из группы 4, получавшего противотуберкулезную терапию в сочетании с МСК (через 150 дней после инокуляции микобактерий). Хорошо видна эндотелиальная сеть капилляров, фибробласты вытянутой веретеновидной формы, цитоплазма скудно выраженная. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x400.

Между коллагеновыми волокнами и не клеточным матриксом были видны концевые отделы желез в виде правильно сформированных округлых железистоподобных образований, состоящих из секреторных и реснитчатых клеток без каких-либо дистрофических и атрофических признаков. Рядом с этими эпителиальными структурами в подслизистой оболочке определялись многочисленные остроконечные или полипоидные отростки эндотелиальных клеток, направленные к аналогичным отросткам эндотелия ближайшего капилляра, а также типичные элементы созревающей неспецифической грануляционной ткани в виде мелких новообразованных сосудов с утолщенной стенкой, сочным эндотелием и такими же сочными адвентициальными клетками.

Отмечалось нормальное кровенаполнение сосудов подслизистой оболочки. Вокруг мелких вен имелись скопления макрофагов и плазматических клеток. Острые сосудистые воспалительные изменения также не определялись. Не обнаруживались ни специфические грануляции, ни микобактерии.



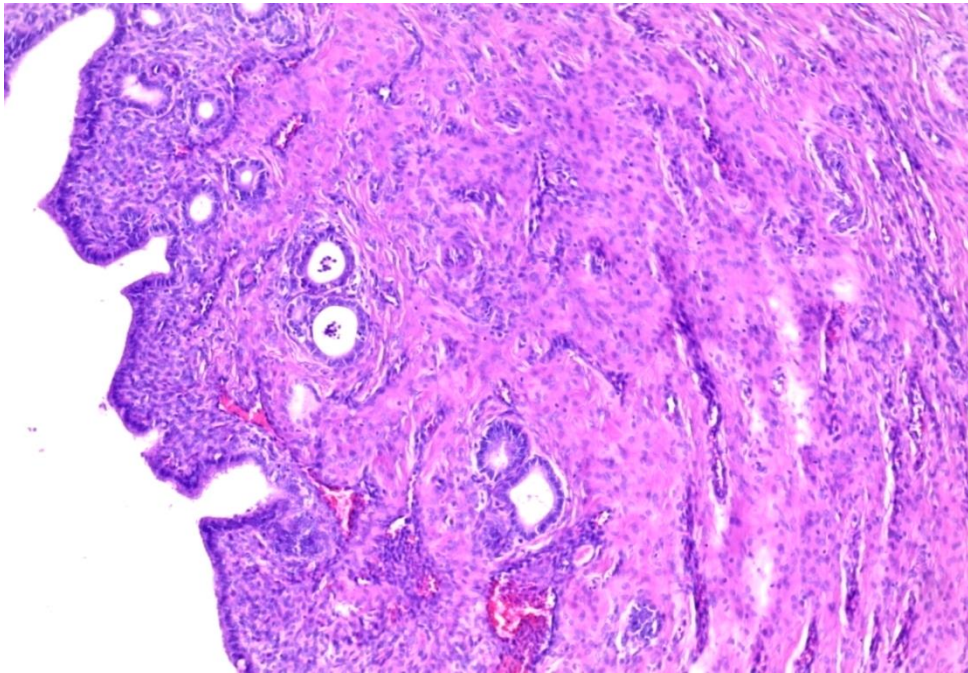


Рисунок 40 - Децидуализированная слизистая оболочка матки в зоне «подушки» у кролика из группы 4, получавшего противотуберкулезную терапию в сочетании с МСК (через 150 дней после инокуляции микобактерий). Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100.

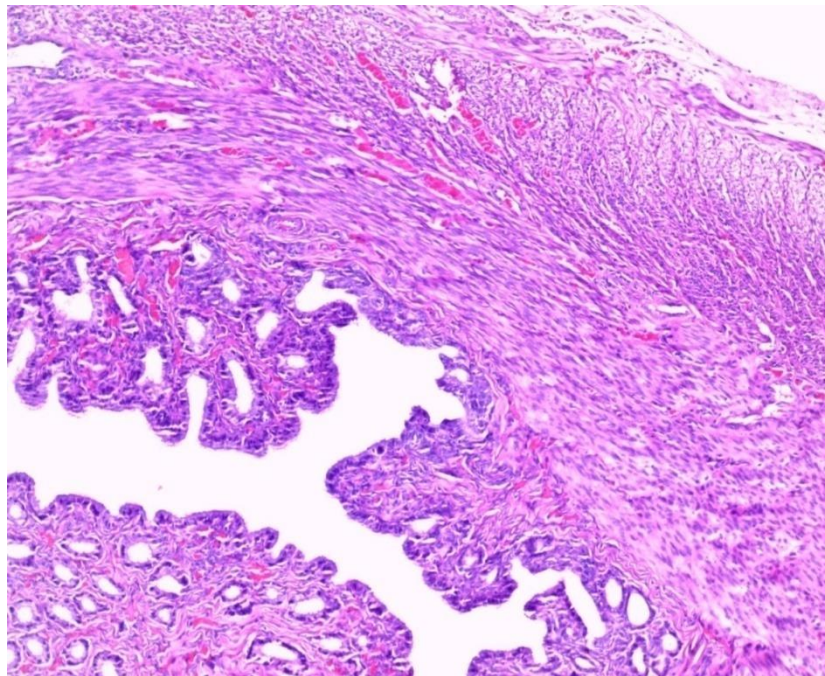


Рисунок 41- Стенка маточного рога в латеральной части у кролика из группы 4, получавшего противотуберкулезную терапию в сочетании с МСК (через 150 дней после инокуляции микобактерий). Хорошо различимы границы слизистой оболочки, двух слоев мышечной оболочки и периметрий. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100.

Таким образом, у кроликов, которым на фоне терапии противотуберкулезными препаратами вводили МСК, наблюдалась завершающая стадия туберкулезного сальпингита с преобладанием регенераторной реакции в слизистой и подслизистой оболочках маточной трубы без признаков избыточного фиброзирования.

Конфокальная микроскопия криосрезов через 120 дней комплексной терапии после трансплантации МСК (что соответствовало 150 дням от момента инокуляции *M. tuberculosis* Erdman) показала инкорпорацию маркированных жизнеспособных МСК в различные слои стенки маточной трубы в конце эксперимента. Об их жизнеспособности свидетельствуют флуоресцентные очаги свечения красного (мембрана МСК, меченая РКН-26) и синего (ядра, меченые красителем DAPI) цвета (рис. 42 б, в).

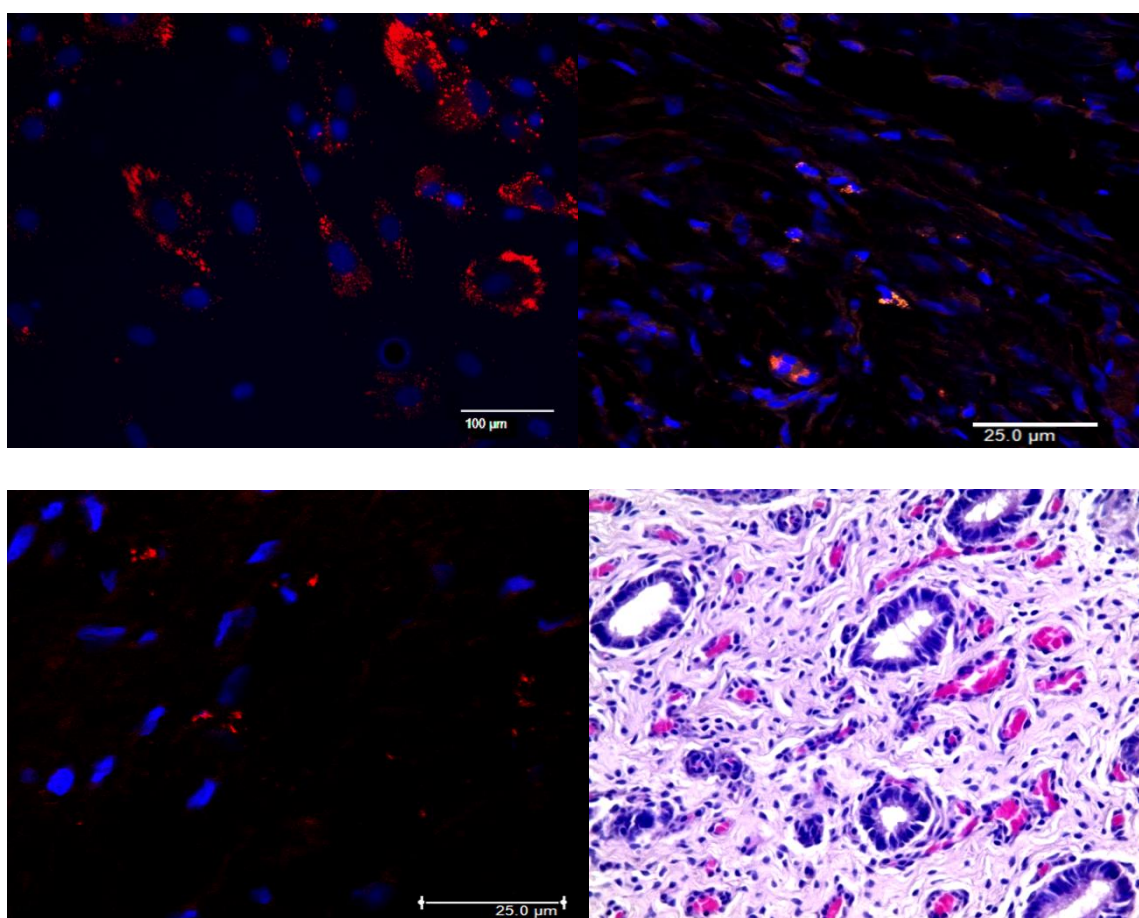


Рисунок 42 - Стенки маточной трубы самки кролика с туберкулезом гениталий, леченной МСК на фоне противотуберкулезной терапии (через 150 дней после инокуляции микобактерий): а-в – конфокальная микроскопия (ядра синего цвета);

X40; г - окр. гематоксилином и эозином. X450; а - МСК в монослое *in vitro* окр. РКН-26 (Scalebar: 100  $\mu\text{m}$ ); б, в - МСК в криосрезах маточной трубы (Scalebar: 25  $\mu\text{m}$ ); г – единичные железистоподобные образования в серозной оболочке, состоящие из секреторных и реснитчатых клеток.

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что при инокуляции кроликам суспензии *M. tuberculosis* Erdman в стенку фаллопиевой трубы развивается типичный туберкулезный пансальпингит, протекающий по типу первичного туберкулеза, что было подтверждено положительными результатами внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, повышением величины С-реактивного белка в периферической крови на 30 сутки от момента заражения, выявлением спаечного процесса в ходе лапароскопии и лапаротомии, отсутствием проходимости маточных труб, наличие сакто- и гидросальпинксов, выявлением гистологических признаков туберкулезного процесса в половых органах при отсутствии патологических изменений в легких.

Под влиянием противотуберкулезной терапии отмечено снижение активности специфического воспаления, абациллирование, активация репаративной реакции, но параллельно и появление признаков избыточного фиброобразования. Инволюция туберкулезного поражения маточных труб у кроликов, получавших только этиотропную терапию, сопровождалась выраженными фиброзными изменениями, а также множественными спайками, деформирующими маточные трубы и брюшную стенку.

Присоединение к противотуберкулезной терапии мезенхимальных стромальных клеток костного мозга существенно снизило активность специфического воспалительного процесса по макроскопическим, клинико-лабораторным и морфотипическим признакам, предотвратило развитие раннего фиброобразования и обеспечило реэпителизацию внутренней выстилки маточной трубы, в результате чего в этой группе не отмечено деформации ампулярного отдела маточных труб и была сохранена их эвакуаторная функция.

## Заключение

На сегодняшний день вопросы сохранения репродуктивного здоровья нации в Российской Федерации стоят наиболее остро, учитывая количество бесплодных пар, которое уже длительное время находится на угрожающем уровне (Гаспаров А.С., 2013, Фролова Н.И., 2014). В связи с этим заболевания, влияющие на фертильность, оказываются в зоне пристального внимания многих специалистов. Туберкулез женских половых органов является достаточно распространенной локализацией специфической инфекции среди женщин репродуктивного возраста, особенно в развивающихся странах, обнаруживается в 1% случаев в США, достигая 40% в отдельных областях земного шара. Актуальность данной проблемы обусловлена и неуклонным ростом заболеваемости туберкулезом среди женщин в Российской Федерации (Нечаева О.Б., 2013), а также развитием коинфекции ВИЧ-туберкулез, при которой внелегочная локализация туберкулезной инфекции отмечается в более чем 50% процентах случаев (Зимица В.Н., 2015, Diedrich C.R., 2011, Nacci F., 2011, Kamath R., 2013, Gao J., 2013).

Генитальный туберкулез, манифестируя главным образом у женщин репродуктивного возраста (Lu X et al., 2018), длительное время протекая латентно, приводит к значимым и, зачастую необратимым повреждениям органов малого таза и негативно влияет на фертильность.

В данном исследовании продолжено определение клинико-анамнестических, клинико-лабораторных показателей, результатов инструментальных методов исследования, характеризующие проявления туберкулеза женских половых органов. Проведена комплексная интегральная оценка нарушений репродуктивной функции у женщин, перенесших генитальный туберкулез и получивших полный курс специфической полихимиотерапии, поскольку в литературе эти данные отсутствуют. Разработана прогностическая модель развития туберкулеза женских половых органов у женщин из группы риска по развитию заболевания, а также в экспериментальных условиях создана



модель туберкулеза женских половых органов на кроликах, пригодная для оценки терапевтической эффективности использования мезенхимальных стромальных клеток.

Материалом клинической части исследования послужили 260 женщин, проходивших обследование и лечение в отделении туберкулезном для больных урогенитальным туберкулезом № 9 (заведующая отделением к.м.н. Кольцова Т.В.) федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский» научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2004 по 2016 год. С целью решения поставленных задач, на первом этапе исследования после распределения больных на две группы: основная группа - 131 женщина, эффективно пролеченная в связи с установленным диагнозом туберкулеза половых органов, курс терапии закончен не ранее, чем за 3 месяца до настоящего исследования, группа сравнения - 129 женщин, госпитализированные с подозрением на туберкулез половых органов, исключенный по результатам комплексного использования всех доступных диагностических методов, было проведено сравнение данных анамнеза, клинических проявлений заболевания, данных иммунологических, лучевых, эндоскопических, гистологических методов обследования. Исключались из анализа больные в возрасте до 18 и старше 45 лет, с наличием активного туберкулеза любой локализации, с сопутствующей онкологической патологией, ВИЧ-инфекцией, тяжелой соматической патологией, наркопотребители, больные алкоголизмом. По данным проведенной рентгенографии органов грудной клетки и МСКТ органов грудной клетки исключен активный специфический патологический процесс в легких у всех обследованных женщин.

Средний возраст женщин, перенесших генитальный туберкулез, согласно данному исследованию, составил  $31,29 \pm 5,98$  лет. Средний возраст женщин из группы сравнения составил  $30,72 \pm 5,0$  лет ( $p > 0,05$ ). Средняя продолжительность имеющихся жалоб в группе сравнения (нарушение менструальной функции, нарушение репродуктивной функции, частые обострения воспалительных

заболеваний органов малого таза, не поддающиеся стандартной антибактериальной терапии, хронические тазовые боли) составила  $40,8 \pm 1,5$  месяцев (3,4 года).

В структуре генитального туберкулеза среди женщин основной группы диагноз туберкулезный сальпингит установлен у 99,2%. Диагноз туберкулезный эндометрит установлен у 15,26%. Вовлечения в специфический процесс яичников и шейки матки не было ни в одном из клинических наблюдений. Диагноз туберкулез женских половых органов установлен согласно рекомендациям ВОЗ по туберкулезу 2003-2016гг, приказу Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации". Генитальный туберкулез был установлен на основании клинико-рентген-лабораторных данных у 74 женщин (56,48%), гистологического исследования операционного материала (эндометрий, биоптаты брюшины, маточные трубы) - у 18 (13,74%), бактериологических, бактериоскопических и молекулярно-генетических методов (ПЦР и посевы на питательные среды менструальной крови, аспирационных биоптатов эндометрия и эндометрия, полученного при раздельном диагностическом выскабливании полости матки, промывных вод влагалища) - у 39 (29,77%). Полученные результаты соотносятся с исследованиями других авторов (Das P., 2008, Sharma J.B., 2013), которые связывают эти данные с особенностями кровоснабжения половых органов (замедление кровотока, наличие большого количества анастомозов между маточной и яичниковой артериями, развитой капиллярной сетью), а также нисходящим путем распространения инфекции (Sharma J.B., 2008, Sharma J.B., 2016, Aslan G., 2018). Однако, имеются исследования, в которых наиболее часто встречающейся локализацией туберкулезного процесса является полость матки. Так, Lu X et al. (2018г) выявляли туберкулезный эндометрит в 46,60%, сальпингит - у 30,10%, оофорит - в 12,62% и туберкулез шейки матки - в 10,68% у 103 женщин среди 213 обследованных. Сходные данные представлены и в работе Mondal SK (2009), где вовлечение в туберкулезный процесс эндометрия регистрировалось у 55,88% обследованных, а маточных труб - лишь у 23,53%,

яичников - в 14,71% и шейки матки - у 5,88% среди 68 обследованных женщин. Отмечены случаи туберкулезного эндометрита даже у женщин в постменопаузе (Elbahraoui H., 2012, Errarhay S., 2013). Всем больным с диагностированным туберкулезом была назначена и проведена до настоящего исследования противотуберкулезная полихимиотерапия по одному из режимов в соответствии с чувствительностью микобактерий туберкулеза и переносимостью препаратов согласно рекомендациям ВОЗ по туберкулезу (2003-2016гг), положениям приказа Минздрава России от 21.03.2003 № 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации", положениям Приказа Минздрава России от 15 ноября 2012 г. N932н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом», в соответствии с национальными методическими рекомендациями.

Всем включенным в настоящее исследование женщинам было проведено необходимое комплексное клинико-лабораторное обследование согласно отечественным нормативным документам. Значимых различий изучаемых показателей между обеими группами больных ( $p > 0,05$ ) не выявлялось. Получены результаты лучевого, иммунологического, гормонального, эндоскопического обследования, данные гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия с качественной и количественной оценкой содержания рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PgR), а также экспрессии провоспалительных маркеров (CD16+, CD20+, CD56+, CD138+).

Согласно поставленным в исследовании задачам достоверно установлено, что отягощенный фтизиатрический анамнез встречался достоверно чаще у больных из группы с установленным туберкулезом половых органов по сравнению с женщинами из группы сравнения (у 44 (33,58%) основной группы, у 13 - 10% в группе сравнения,  $p < 0,0001$ ). Причем наиболее часто в анамнезе регистрировали указание на ранее перенесенный туберкулез легких (у 9,92%) и мочевыделительной системы (9,16%). Анализ результатов проведенных ранее исследований показал, что генитальный туберкулез развивается приблизительно у 10% женщин, имеющих легочную форму инфекции (Abe S., 1992, Aka N., 1997,

Saraswat P., 2010). Согласно полученным в настоящей работе данным, перенесенный туберкулез легких увеличивает вероятность туберкулеза половых органов в 1,120 раз, туберкулез мочевыделительной системы - в 1,101 раз, что следует учитывать при обследовании и лечении женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом экстрагенитальной локализации и рассматривать этот контингент как группу риска по генитальному туберкулезу, требующую целенаправленного обследования и контроля состояния репродуктивной функции.

Основными жалобами обследованных женщин являлись: нарушение репродуктивной функции у 102 (77,86%, средняя продолжительность  $6,165 \pm 0,619$  лет) женщин, перенесших туберкулезную инфекцию половых органов и у 97 (75,19%, средняя продолжительность  $4,067 \pm 0,39$  лет) из группы сравнения ( $p > 0,05$ ), хронические тазовые боли (70,23% в основной группе, 68,99% в группе сравнения,  $p > 0,05$ ), диспареуния (9,16% против 31,01%,  $p < 0,01$ ), альгоменорея (17,56% против 44,19%  $p < 0,05$ , субфебрилитет неясной этиологии 27,48% против 10,08%,  $p < 0,001$ ), общеинтоксикационные симптомы: 16,03% против 1,55%,  $p < 0,0001$ ).

При оценке менструальной функции у обследованных женщин средняя длительность менструации составила  $4,8 \pm 1,54$  дня в основной группе и  $4,94,9 \pm 1,44$  – в группе сравнения, ( $p > 0,05$ ), со средней продолжительностью менструального цикла  $28,3 \pm 1,77$  и  $27,87 \pm 2,27$  дней соответственно, ( $p > 0,05$ ). Регулярный менструальный цикл наблюдался у 80 больных основной группы (61,07 %) и у 70 (54,26%) женщин из группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Однако, у женщин, перенесших туберкулез половых органов регистрировали достоверно более ранний дебют менархе ( $13,29 \pm 1,35$  против  $12,96 \pm 1,32$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с женщинами, у которых туберкулез половых органов не был подтвержден. Предположительно, более раннее становление менструальной функции у девочек, имеющих контакт с больными туберкулезом, приводит к повышенному риску развития туберкулеза половых органов. Многие авторы связывают манифестацию генитального туберкулеза с гормональной перестройкой репродуктивной системы. Согласно исследованию А. Banerjee (2012), туберкулез половых органов



у девочек-подростков, госпитализированных по поводу эктопической беременности, выявлялся в 35,26% случаев. В настоящей работе нарушение менструального цикла отмечены у 39,93% больных основной группы и у 45,7% пациентов из группы сравнения. Причем олигоменорею наблюдали достоверно чаще в группе женщин, перенесших генитальный туберкулез (21,37% и 6,20%, соответственно,  $p < 0,001$ ), в то время как, гиперполименорея для женщин из основной группы была нехарактерна (16,79% и 31,01%, соответственно,  $p < 0,05$ ).

В литературе (Abdissa S., 2018) в большинстве случаев гипо-олигоменорея, а также вторичная аменорея (Perdhana R., 2016, Aslan G., 2018) описываются как симптомы, наиболее часто сопровождающие туберкулез половых органов наравне с бесплодием, в том числе у больных с длительно протекающей специфической инфекцией в полости матки, в связи с повреждением базального слоя эндометрия и развитием синдрома Ашермана (Sharma J.V., 2009). Среди других нарушений менструального цикла в обеих группах одинаково часто встречались опсоменорея (15,26% и 19,37% соответственно,  $p > 0,05$ ) и пройоменорея (23,66% и 26,35%, соответственно,  $p > 0,05$ ).

Среди обследованных женщин обеих групп с сохраненной фертильностью, самыми частыми исходами беременности являлись: искусственное прерывание беременности (25,1% и 25,6% соответственно,  $p > 0,05$ ) и роды (17,6% и 19,4% соответственно,  $p > 0,05$ ). Родоразрешение путем кесарева сечения по различным показаниям встречалось одинаково часто в обеих сравниваемых клинических группах (3,81% и 3,88%, соответственно,  $p > 0,05$ ).

Болевой синдром, вероятнее всего, был обусловлен развитием спаечного процесса, гипоксией тканей, нарушением кровоснабжения половых органов.

Нарушение репродуктивной функции в обеих сравниваемых группах регистрировалось с одинаковой частотой, однако в основной группе больных выявляли более длительный период бесплодия ( $p < 0,001$ ), чем в группе сравнения, а также преобладание первичного бесплодия (56,9% против 49,5%, соответственно,  $p < 0,05$ ) по сравнению со вторичным (43,1% против 50,5%, соответственно,  $p < 0,05$ ). Эти данные согласуются с результатами,

представленными в других исследованиях (Mondal S.K., 2013, Djuwamoto T., 2018).

При анализе сопутствующей гинекологической патологии наиболее часто встречающимся заболеванием в обеих группах являлся хронический сальпингоофорит (60,31% против 71,32%,  $p > 0,05$ ), а также инфекции, передающиеся половым путем (41,98% против 45,74%  $p > 0,05$ ). Среди больных из группы сравнения достоверно чаще регистрировали наружный генитальный эндометриоз (23,66% против 44,96%  $p < 0,01$ ), СПКЯ 8,4% против 17,83%  $p = 0,02410$ ) и полип цервикального канала (0,76% против 5,43%  $p < 0,05$ ). Также у женщин, перенесших туберкулезную инфекцию половых органов, отмечалась высокая частота гормонально зависимых заболеваний: миомы матки, гиперплазии эндометрия, наружного генитального эндометриоза.

Анализируя сопутствующую соматическую патологию у женщин основной группы и группы сравнения, определяли преобладание заболеваний желудочно-кишечного тракта (51,11% против 34,87%,  $p < 0,05$ ) и мочевыделительной системы (44,26% против 30,21%,  $p > 0,05$ ), аутоиммунное поражение щитовидной железы с нормальной или сниженной функцией (16,79% против 17,84%,  $p > 0,05$ ) достоверно чаще у женщин основной группы выявлялись, гемоконтактные инфекции (9,92% против 2,32%,  $p < 0,05$ ), дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (11,45% против 3,87%,  $p < 0,05$ ), заболевания органов зрения (9,16% против 1,55%,  $p < 0,05$ ).

При анализе полученных данных о частоте и характере перенесенных в анамнезе оперативных вмешательств на органах малого таза среди женщин сравниваемых групп, лапароскопия выполнена 33 женщинам основной группы (25,19%), в группе сравнения - у 23 больных (17,83%),  $p > 0,05$ . Лапаротомия проведена 14 женщинам (10,69%) основной группы, среди обследованных женщин группы сравнения – у 7 женщин (5,43%),  $p > 0,05$ .

При проведении гистеросальпингографии в исследованных клинических группах двусторонняя окклюзия маточных труб выявлена практически у половины женщин, перенесших туберкулез половых органов, что значимо

достоверно чаще, чем среди женщин из группы сравнения (46,62% и 4,65%, соответственно,  $p < 0,0001$ ). Примечательно, что «специфические» рентгенологические признаки туберкулезной инфекции маточных труб: четкообразные, ригидные, с дивертикулами маточные трубы; облитерация маточных труб (дистальные отделы в виде клюшек или курительных трубок); контрастные тени и петрификаты в области малого таза и в проекции паховых лимфоузлов - обнаруживались только в основной группе больных. Рентгенологическое исследование широко используется при обследовании женщин с подозрением на туберкулезный процесс гениталий, так как позволяет обнаружить характерные изменения в маточных трубах практически на всех стадиях развития специфического процесса (Левашев Ю.Н., 2008, Подзолкова Н.М., 2009, Ahmadi F., et al, 2014, Hardik Uresh Shah et al, 2015). Отсутствие проходимости маточных труб по результатам гистеросальпингографии справедливо признается как наиболее частый симптом генитального туберкулеза (Banu J., 2009).

Согласно результатам настоящего исследования, при проведении УЗИ и магнитно-резонансной томографии органов малого таза среди всех обследованных женщин, независимо от диагностированного туберкулезного процесса, наиболее часто определялись жидкостные образования в проекции придатков матки: сактосальпинксы по данным УЗИ: в 19% и 6,5%, соответственно,  $p < 0,05$ , по данным МРТ: в 25,5% и 5,35%,  $p < 0,05$ ; другие жидкостные образования в полости малого таза по данным МРТ: соответственно у 30,6% и 18,75%,  $p < 0,05$ ; свободная жидкость в полости малого таза по данным УЗ-исследования: соответственно у 55% и 53%,  $p > 0,05$ , по данным МР томографии у 24,5% и 16,07%, соответственно,  $p > 0,05$ . Следует признать, что эти изменения являются неспецифическими и характерными для многих заболеваний органов малого таза. Таким образом, данные методы обследования являлись вспомогательными, не позволяющими четко определить или опровергнуть наличие специфического процесса, что полностью совпадает с мнением других авторов. По данным Мордык А.В. (2013), специфичность

ультразвукового исследования органов малого таза в диагностике туберкулеза женских половых органов составляет 94,7%, а чувствительность 64,4%. И.И. Желудова (2006) считает возможным использовать степень выраженности ультразвуковых критериев воспаления в ответ на туберкулиновые провокационные пробы в оценке степени активности туберкулезного процесса. Магнитно-резонансная томография позволяет с большей точностью определить локализацию и источник повреждений органов малого таза, более детально визуализировать мягкие ткани, наличие асцита и лимфаденопатию, в сравнение с КТ и ультразвуком. Данный метод диагностики является полезным и при свищевых формах туберкулеза половых органов, а также позволяет заподозрить туберкулез печени (Kim SH, 2004).

Согласно поставленным задачам, 63 (48%) женщинам, перенесшим туберкулезную инфекцию половых органов, и 125 (96,9%) больным из группы сравнения проведена внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. В результате обследования женщин обеих сравниваемых клинических групп установлено, что положительная реакция на внутрикожную пробу выявлялась у половины больных основной группы, с максимальным размером папулы до 55 мм (средний размер -  $8,68 \pm 1,47$  мм), в группе сравнения – среди 119 проб, лишь у 4,8%, средний размер папулы -  $1,78 \pm 0,38$  мм, ( $p < 0,0001$ ). Специфичность данного метода, по результатам настоящего исследования, составила – 95,2%, чувствительность оказалась равной 44,5%. Согласно исследованию С.Ю. Шевченко (2017), среди больных мочеполовой формой туберкулеза чувствительность внутрикожной пробы с АТР составляла 63,8%, а специфичность - лишь 37,5%. Таким образом, данный тест может быть использован в качестве скринингового метода среди женщин из группы риска по туберкулезу половых органов, положительный результат которого служит основанием для углубленного обследования у этой категории больных.

Согласно поставленным задачам, больным обеих групп проводилось эндоскопическое обследование. Лапароскопия выполнена 83 женщинам (63,36%), перенесшим туберкулезную инфекцию половых органов, в группе сравнения - 96

(74,42%) женщинам,  $p > 0,05$ . Показаниями к проведению лапароскопии явились наличие одностороннего или двустороннего сактосальпинкса и кистозных образований яичников по результатам МРТ и УЗИ обследования, длительный болевой синдром, длительный субфебрилитет, бесплодие и отсутствие проходимости маточных труб по результатам гистеросальпингографии. В структуре гинекологических заболеваний в группах обследованных женщин наиболее часто встречались: наружный генитальный эндометриоз (28,9% в основной группе и 50,0% в группе сравнения,  $p < 0,005$ ), миома матки (22,9% в основной группе и 26% в группе сравнения,  $p > 0,05$ ), опухолевидные образования яичников (26,5% и 25,3%, соответственно,  $p > 0,05$ ).

Спаечный процесс органов малого таза выявлен у 60 больных основной группы (72,3%), в группе сравнения - у 30 (31,3%). Спаечный процесс I и II ст наблюдался у 20 больных (24,1%) основной группы и у 22 (22,9%) женщин группы сравнения, достоверно не различаясь в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Спайки визуализировали как прозрачные соединительнотканые тяжи, существенно не меняющие анатомического расположения органов малого таза. Однако III и IV ст спаечного процесса у женщин основной группы наблюдалась достоверно чаще по сравнению с женщинами из группы сравнения (48,1% и 8,4% соответственно  $p < 0,0001$ ) с образованием одно или двусторонних гидросальпинксов (27,7% против 5,2%,  $p < 0,001$ ), а также развитием синдрома Фитц-Хью-Куртиса (8,4 % против 0% в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). В таких случаях визуализировались плотные сращения, с выраженной васкуляризацией, существенно нарушающие анатомическое расположение органов малого таза, с нечеткими границами между нормальными и патологическими тканями, нередко с облитерацией позадиматочного пространства. Согласно данным JB Sharma (2003, 2007), явления перигепатита и образование сращений между диафрагмой и печенью встречается при туберкулезном процессе с частотой, достигающей 48%. В настоящем исследовании не отмечена столь высокая частота развития данного синдрома у женщин перенесших генитальный туберкулез, однако в группе сравнения описываемая патология не встречалась ни в одном клиническом

наблюдении. В связи с выраженным спаечным процессом в настоящем исследовании одно- или двусторонняя тубэктомия произведена у 31 женщины из основной группы, в то время как в группе сравнения - только у 7 женщин ( $p < 0,05$ ). Согласно результатам хромогидротубации, выполненной в процессе лапароскопии, у женщин, перенесших генитальный туберкулез, показатель проходимости маточных труб совпадал с данными, полученными на основании рентгенологического исследования и был достоверно ниже, по сравнению с аналогичным показателем у женщин из группы сравнения (двусторонняя окклюзия маточных труб у женщин основной группы наблюдалась в половине случаев). Эти данные согласуются с исследованием JB Sharma (2015, 2016), а также SN Tripathy (2002) и могут быть объяснены развитием необратимого рубцово-спаечного процесса маточных труб. Интраоперационных осложнений и осложнений в раннем послеоперационном периоде в настоящем исследовании не наблюдалось, что может быть связано с отсутствием активного туберкулезного процесса практически у всех больных. Однако, следует подчеркнуть, что ряд авторов в дискуссии о правомерности и значении эндоскопических операций у женщин с генитальным туберкулезом отмечают высокую частоту интраоперационных кровотечений, хирургических травм кишечника, мочевого пузыря и мочеточников (Sharma JB., 2015).

По данным исследования S. Rajaram (2016), среди пациентов с синдромом хронической тазовой боли, в 88% выявляли аномальные эндоскопические находки, туберкулез половых органов обнаруживался при этом в 34% случаев согласно гистологическому, бактериологическому исследованию и ПЦР диагностике. Sharma JB (2016) осуществляли second look лапароскопии после проведенной ПХТ у 50 пациенток с гистологически и бактериологически подтвержденным туберкулезом половых органов, в результате чего наблюдали полное исчезновение туберкулезных бугорков, туберкулем и казеозного некроза, и уменьшение тяжести спаечного процесса (IV ст наблюдалась у 20% больных до начала лечения и у 16,7% - после проведенной ПХТ). При этом количество больных, у которых выявлялся спаечный процесс малого таза и

синдром Фитц-Хью-Куртиса, оставалось прежним. Таким образом, было установлено, что ПХТ не препятствует формированию фиброза при туберкулезе половых органов. Признаки активного туберкулезного процесса половых органов выявлены лишь у одной больной в связи с наличием лекарственной устойчивости к проведенной терапии: визуализировались туберкулезные бугорки по брюшине малого таза, маточных труб, матки, обширный рубцово-спаечный процесс, казеомы маточных труб.

В данном исследовании впервые проведена комплексная оценка репродуктивной системы женщин, перенесших генитальный туберкулез, включая гормональное обследование, оценку овариального резерва, лучевую и эндоскопическую оценку проходимости маточных труб, морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия.

Считается, что вовлеченность яичников в туберкулезный процесс происходит в 20-30% случаев генитального туберкулеза, но, независимо от этого, специфическое воспаление оказывает непосредственное влияние на функцию яичников с развитием хронической ановуляции (Ибраева А.А., 2012), некоторые авторы отмечают и повреждающее действие на овариальный резерв (Malik S., 2010, Malhotra N., 2014). Недавние исследования в этой области показали снижение уровня АМГ у женщин с генитальным туберкулезом (Malik S., 2010, Malhotra N., 2014). В данном исследовании туберкулезный оофорит не был установлен ни у одной из обследованных женщин, перенесших генитальный туберкулез по результатам гистологического, бактериологического и молекулярно-генетического исследования операционного материала. По результатам гормонального обследования у 76,7% женщин, перенесших туберкулез половых органов, была выявлена нормогонадотропная нормопролактинемическая недостаточность яичников с хронической ановуляцией в 43,5% случаев. Уровень АМГ, определяемый на 2-3 день менструального цикла, был достоверно ниже у женщин с подтвержденным туберкулезным поражением гениталий ( $1,98 \pm 0,46$  против  $4,41 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$ ). Отмечалось также достоверное снижение Ингибина В у больных основной группы ( $88,60 \pm 8,51$  против

114,91±5,51,  $p=0,012203$ ). Несмотря на то, что в анамнезе отсутствовали указания на оперативные вмешательства на яичниках, у 42,58% женщин с туберкулезным поражением половых органов выявлено снижение уровня АМГ ниже его нормативных значений (менее 1 нг/мл). У данной группы больных отмечено достоверное повышение уровня ФСГ в раннюю фолликулиновую фазу по сравнению с женщинами с нормальными значениями АМГ (10,85± 2,36 нг/мл против 6,23±0,54 нг/мл,  $p<0,05$ ). Что в дальнейшем может привести к развитию гипергонадотропной недостаточности яичников. Увеличение концентрации ФСГ в раннюю фолликулиновую фазу, отмечается в некоторых исследованиях и объясняется авторами возможным токсическим антигонадотропным эффектом *M. tuberculosis*. В исследовании Malhorta N. (2012), овариальный резерв определяли по уровню ФСГ, ЛГ, Ингибина В, эстрадиола, измеренным на 3 д.м.ц. и объему яичниковой ткани с подсчетом антральных фолликулов, причем измерение АМГ авторы не выполняли. В данном исследовании определялось уменьшение объема яичниковой ткани по результатам ультразвукового исследования, а также значимое повышение ФСГ по сравнению с контрольной группой и снижение концентрации Ингибина В, что соответствует результатам, полученным Т. Gurgan (1996). В работе JB Sharma (2016), показано влияние полихимиотерапии на овариальный резерв (уровни АМГ, ФСГ, объем яичниковой ткани, количество антральных фолликулов, овариальная перфузия), при этом отмечено, что среднее значение АМГ до начала ПХТ находилось в пределах нормативных значений и достоверно повысилось после ее окончания. По мнению JB Sharma, элиминация *M. tuberculosis* приводит к уменьшению интоксикации и восстановлению функции яичников. Значимое снижение уровня яичниковых гормонов в сыворотке крови у женщин с бесплодием и генитальным туберкулезом относительно женщин, у которых туберкулез половых органов не выявлено, отмечено и в работе О.Я. Лещенко (2017).

Гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия выполнена 70 (53,43%) женщинам, перенесшим туберкулезную инфекцию половых органов и 119 (92,2%) больным из группы сравнения, гистерорезектоскопия – у 33 (25,1%) больных



основной группы и у 45 (34,9%) из группы сравнения. Показаниями к гистероскопии явились: длительное бесплодие, привычное невынашивание беременности, признаки полипов цервикального канала, полипов и гиперплазии эндометрия по результатам УЗИ и МРТ исследования. Показаниями к гистерорезектоскопии являлись: полипы эндометрия (22,9% и 24,4%,  $p>0,05$ ) и цервикального канала, субмукозная форма миомы матки (2,85% и 1,68% соответственно,  $p>0,05$ ), синехии полости матки (15,7% и 1,7%,  $p<0,05$ ).

Туберкулезное поражение эндометрия может быть причиной нарушений менструального цикла, особенно – олигоопсоменореи, гипоменореи, а в некоторых случаях и вторичной аменореи (Perdhana R., 2016). Согласно исследованию JB. Sharma (2016), противотуберкулезная полихимиотерапия приводит к нормализации менструального цикла. По результатам настоящего исследования гипо-олигоменорея среди женщин основной группы выявлена у 21,37%. Активный туберкулезный эндометрит по результатам комплексного обследования не был обнаружен ни в одном случае. Но хронический эндометрит по результатам комплексного эндоскопического, морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия подтвержден у половины женщин с туберкулезным процессом гениталий (51,4% против 35,3 %,  $p<0,05$  по данным морфологического исследования, 47,6% против 67% в группе сравнения по данным иммуногистохимического обследования,  $p>0,05$ ). Синдром Ашермана, в настоящем исследовании, выявлялся достоверно чаще в основной группе по сравнению с больными из группы сравнения: у 11 (15,7%) против 2 (1,7%), соответственно,  $p<0,05$ , причем у 7 женщин основной группы в то же время диагностирован туберкулезный эндометрит по результатам гистологического и бактериологического исследования. По данным JB Sharma (2016), синехии полости матки обнаруживались у 62% больных из 50 с подтвержденным туберкулезным эндометритом, но даже после проведенной противотуберкулезной химиотерапии они сохранялись у 28,7% пациенток. При этом ПХТ никак не влияла на тяжесть внутриматочного спаечного процесса.

Согласно бактериологическому исследованию биоптатов эндометрия в настоящем исследовании, у 46,6% женщин, перенесших туберкулез половых органов, в полости матки определялась неспецифическая микрофлора, с превалированием условно-патогенной кишечной флоры (*E. coli*, *Enterococcus faecalis*), отличная от микробиоты влагалища. Отмечалось преобладание условно-патогенной кишечной флоры у обследованных больных данной группы по сравнению с женщинами из группы сравнения. Изолированное выявление *Lactobacillus spp.* обнаруживалось лишь у 28% обследованных основной группы, что может служить возможным показанием к проведению предгравидарной подготовки в случае планирования беременности. Влияние микробиоты эндометрия на исход беременности рассматривается в работе Franasiak and collaborators (2016), среди 33 женщин с бесплодием, вступивших в цикл ЭКО, лактобациллы и флавобактерии являлись наиболее часто встречающимися в полости матки микроорганизмами, однако авторами не отмечено статистической связи между микробиотой эндометрия и репродуктивным исходом у этих больных. Последующее исследование среди женщин, страдающих бесплодием, о влиянии эндометриальной микробиоты на репродуктивный исход установило, что низкая концентрация лактобактерий в эндометрии у больных с невынашиванием беременности взаимосвязана с неудачами имплантации, даже при сохранной рецептивности эндометрия на момент переноса эмбриона. В работах, обобщенных Moreno et al. (201), доказан неблагоприятный исход методов ВРТ при колонизации эндометрия *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, и грам-негативными микроорганизмами, с другой стороны, выделение *Lactobacillus spp.* ассоциировалось с более высокими показателями имплантации на перенос и низким риском потери беременности.

Для диагностики хронического воспаления в полости матки в настоящее время используется определение иммуногистохимических маркеров CD4+, CD8+, CD20+ и CD138+, так как содержание данных клеток в эндометрии остается относительно постоянным на протяжении менструального цикла (Толибова Г.Х., 2015, 2016, Kitaya K., 2011, 2018, Chen Y. Q., 2016, Vouet P.E., 2016). Выявление

маркера плазматических клеток CD138+ в эндометрии на данный момент является главным диагностическим критерием хронического эндометрита (Bayer-Garner IB, 2001, 2004, Kitaya K., 2018). Позитивная реакция на CD138+ лимфоциты, согласно проведенному исследованию, была отмечена у 47,6% основной группы и достоверно не различалась по сравнению с больными из группы сравнения - (67%) ( $p > 0,05$ ). В настоящей работе у 42,8 % больных основной группы в эндометрии обнаружено избыточное количество больших гранулярных лимфоцитов и CD16+ цитотоксических лимфоцитов, достоверно различаясь с группой сравнения ( $30,24 \pm 4,77$  против  $14,93 \pm 2,32$ , соответственно,  $p < 0,05$ ,  $24,97 \pm 2,91$  против  $17,6 \pm 2,25$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). Количество CD20+ В-лимфоцитов находилось в пределах нормативных значений, достоверно не различаясь в обеих группах ( $p > 0,05$ ). В настоящий момент маркер CD56+ не используется как критерий наличия хронического воспаления в полости матки (Толибова Г.Х., 2016, Tuckerman E., 2010). Количество CD56+ позитивных лимфоцитов (натуральных киллеров) или больших гранулярных лимфоцитов является зависимым от половых стероидных гормонов и изменяется в течение менструального цикла, от минимальной концентрации в фазу пролиферации, к 30-40% клеток стромального компонента и даже до 70% от всех присутствующих в эндометрии лейкоцитов в позднюю секреторную фазу (Vassa P., 2011). Натуральные киллеры секретируют цитокины, которые регулируют инвазию трофобласта и принимают участие в ремоделировании маточных спиральных артерий во время беременности, некоторыми авторами им отводится ключевая иммуномодуляторная роль на ранних сроках беременности. В тоже время точная иммунологическая функция больших гранулярных лимфоцитов остается до конца не ясной и в настоящий момент изучается. Некоторые исследователи утверждают, что натуральные киллеры не принимают участие в имплантации эмбриона, но влияют на изменения сосудистого компонента в эндометрии, в частности спиральных артерий (Croy B.A., 2010). На ранних сроках беременности данные клетки могут секретировать множество ангиогенных факторов, включая VEGF-C, IL-8, IP-10, а также ангиопоэтин, плацентарный фактор роста (Vassa P., 2013).

Поэтому изменение количества CD56+, в частности их увеличение, в настоящее время связывают с неудачами имплантации (Агнаева А.О., 2017). В недавних исследованиях некоторыми авторами напротив отмечено снижение количества CD56+ в эндометрии среди женщин с бесплодием и самопроизвольными абортами после применения методов ВРТ по сравнению со здоровым контролем (Kofod L., 2017). Изменение содержания в эндометрии относительно другой когорты натуральных киллеров, CD16+ цитотоксических клеток также является дискуссионным. Giuliani et al. выявлено повышенное количество CD16+ лимфоцитов среди женщин, страдающих бесплодием, негативно влияющих на выработку VEGF и формирование плаценты (Junovich G., 2013). В тоже время другими авторами установлено, что у пациенток с неразвивающейся беременностью и самопроизвольными абортами экспрессия мРНК CD16+ в эндометрии была достоверно ниже, чем в группе контроля (Лебедева О.П., 2017).

При оценке выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в данном исследовании, наблюдался их высокий уровень в секреторную фазу цикла, как в строме, так и в железах, достоверно не отличавшийся от группы сравнения. Эндометрий с полноценной секреторной трансформацией желез и стромы, соответствующий средней стадии фазы секреции овуляторного менструального цикла, характеризуется снижением экспрессии рецепторов к эстрогену как в железах, так и в строме, одновременно со слабой экспрессией прогестероновых рецепторов в железах и их высоким содержанием в строме (Аганезов С.С., 2018, Dixit S. G., 2018). M. Dorostghoal et al. (2018) определяли значимое повышение экспрессии эстрогеновых рецепторов в эндометрии у женщин с бесплодием. Одновременно некоторыми авторами установлено низкое содержание ER в строме у женщин с бесплодием и высокое в железах (Gan L., 2017)

Таким образом, увеличение рецепторов к эстрогену в секреторную фазу цикла, как в строме, так и в железах эндометрия обследованных женщин обеих групп в дальнейшем, может приводить к нарушениям имплантации как в естественном цикле, так и в циклах ЭКО.

В главе 4 настоящего исследования приведены данные об экспериментальном моделировании туберкулеза половых органов и использовании мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при данной патологии. Экспериментальные исследования выполнены на базе сертифицированного вивария и лаборатории экспериментального туберкулеза и инновационных технологий ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Материалом экспериментальной части исследования послужили 39 кроликов-самок породы Шиншилла массой 2,5-3,0 кг, приобретенных в Федеральном государственном унитарном предприятии «Питомник лабораторных животных «Рапполово» Министерства науки и образования Российской Федерации.

Все процедуры с участием модельных животных в исследованиях соответствовали «Council of Europe. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. CETS No. 123, 1991».

Настоящая работа включала в себя две серии экспериментов.

Первая серия экспериментов была посвящена разработке модели изолированного туберкулеза женских половых органов у 12 кроликов. С этой целью сформировано две группы наблюдения: 1) интактные кролики – здоровые, незараженные ( $n=6$ ); 2) модельные животные, инфицированные микобактериями туберкулеза под серозную оболочку левой маточной трубы снаружи ( $n=6$ ).

Согласно данному исследованию, специфический процесс гениталий был подтвержден результатами внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным через 30 дней от момента заражения, появлением эритемы средними размерами  $18,5 \pm 1,49$  мм у всех зараженных животных ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о наличии сенсibilизации. В периферической крови инфицированных животных регистрировали значимое повышение уровня С-реактивного белка ( $0,6 \pm 0,6$  в интактном контроле до  $10,8 \pm 2,8$  мг/л,  $p < 0,001$ ), что подтверждает развитие специфического воспалительного процесса ( $p < 0,05$ ). В процессе лапароскопии и лапаротомии через 60 дней после инфицирования

определялась прогрессирующая отечность, выраженная гиперемия и расширение ампулярного отдела маточной трубы на стороне инфицированного маточного рога. В посевах гомогенатов слизистой оболочки определяли рост МБТ. В то же время по результатам компьютерной томографии в легких специфические патологические изменения отсутствовали. При повторной ревизии брюшной полости модельных животных через 150 дней после заражения у модельных животных выявляли рыхлые и плоскостные спайки, облитерацию маточных труб. При гистеросальпингографии определялась полная задержка выхода контрастного вещества в брюшную полость, что свидетельствует о непроходимости как инфицированной, так и коллатеральной маточных труб. При макроскопическом обследовании эвтаназированных на этом сроке модельных животных установили деформацию левых маточных труб с образованием в 50% случаев сактосальпинксов, просвет которых на протяжении 1,5 см был заполнен однородными казеозными массами мелко эластичной консистенции беловато-желтоватого цвета. При гистологическом исследовании установлено, что при введении кроликам МБТ в стенку маточной трубы возникает деструктивный воспалительный процесс, затрагивающий по большей части слизистый и подслизистый слои стенки.

В данной работе показано, что при введении кроликам МБТ в стенку маточной трубы возникает тяжелый туберкулезный пансальпингит. Это типичный первичный туберкулез без генерализации, когда специфические изменения развиваются лишь в зараженной трубе, тогда как в другой изменения носят параспецифический характер (Струков А.И., 2014). Подтверждением изолированного туберкулеза половых органов являлось отсутствие патологических изменений в легких при проведении МС КТ органов грудной полости кроликов через 30 дней от момента введения инфекта, а также по результатам морфологического исследования легких, печени и селезенки у экспериментальных животных, полученных при выведении последних из эксперимента.

Таким образом, разработанный способ моделирования туберкулеза женских половых органов позволяет:

1. Получить модель локального туберкулезного процесса в женских половых органах, доступную к воспроизводству за счет введения интраоперационно стандартизированного тест-штамма *M. tuberculosis* Erdman с заданной инфицирующей дозой ( $10^7$  КОЕ/0,2 мл) и обеспечения благоприятных условий для жизнедеятельности аэробных микобактерий туберкулеза за счет выбора зоны с оптимальным кровоснабжением (серозная оболочка), а также улучшения васкуляризации и микроциркуляции маточных труб у эстрогенизированных кроликов.

2. Максимально приблизить экспериментальную модель развития специфического процесса к естественному, а также осуществлять прижизненный мониторинг развития и течения специфического воспалительного процесса от момента заражения до эвтаназии каждого животного, включенного в исследование, по результатам внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, комплекса лабораторных (гематологических и биохимических показателей периферической крови), лучевых (гистеросальпингография) и эндоскопических (лапароскопия) исследований.

3. Разрабатывать тактику лечения туберкулеза женских половых органов на разных этапах развития заболевания.

Во второй серии опытов разработанная модель туберкулеза женских половых органов была использована для оценки характера влияния мезенхимальных стромальных клеток на эффективность противотуберкулезной терапии. С этой целью моделирование туберкулеза половых органов выполнено у 21 самки кроликов, 6 животных оставались интактными (незараженными). Через 30 дней после заражения на основании положительных результатов в ответ на введение АТР экспериментальные животные были распределены случайным образом на 4 группы: 1-ая - интактная (n=6), 2-ая - контроль заражения (зараженные, без лечения, КЗ, n=7), 3-я - контроль химиотерапии (зараженные, получившие лечение только противотуберкулезными препаратами (ПТП), n=7), 4-ая -

зараженные кролики ( $n=7$ ), получавшие ПТП в комплексе с мезенхимными клетками костного мозга (ПТП+МСК). Соответствие распределения кроликов по группам "нормальному закону" было подтверждено результатами дисперсионного анализа по критерию Краскела-Уоллиса ( $p=0,0026$ ), рассчитанному по совокупности размеров эритем.

У модельных животных из группы «контроля заражения», которые не получали противотуберкулезную химиотерапию, наблюдалось прогрессирование изолированного туберкулезного процесса процесса в виде:

- сохраняющейся эритемы к моменту завершения эксперимента в ответ на постановку внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (24,5 мм против 4,9 мм - в группе 3; 0,14 мм - в группе 4,  $p<0,01$ );
- содержание лейкоцитов и величина СОЭ достоверно превышали в течение всего эксперимента показатели в опытных группах, на завершающем этапе количество лейкоцитов было в 1,4 - 1,6 раза ( $p<0,05$ ) больше по сравнению с данными кроликов 4 и 3 групп (соответственно), а величина СОЭ - в 2,1-2,3 раза соответственно в 4 и 3 группах ( $p<0,05$ ).

Оценка эффективности фагоцитоза перитонеальных макрофагов у кроликов контроля заражения показала ингибицию фагоцитарных реакций по двум из 4 изученных показателей по сравнению с интактной группой: поглотительной - в 1,3 раза по ФА (с  $42,8\pm 0,71\%$  до  $33,67\pm 2,66\%$ ,  $p<0,05$ ), переваривающей - в 2,3 раза (по ПЗФ - с  $88,67\pm 14,0$  др. кл. до  $37,0\pm 4,48$   $37,0\pm 4,48$   $p<0,01$ ). Угнетение активности пМф, отмеченное у нелеченных животных с туберкулезным сальпингитом в данном эксперименте, согласуется с результатами предыдущих исследований на моделях генерализованного туберкулеза у мышей и туберкулезном остите у кроликов (Заболотных Н.В. и соавт., 2010). Считается, что мононуклеарные фагоциты наряду с Т-хелперными лимфоцитами 1 типа являются ведущими иммунными клетками при развитии туберкулезной инфекции.

Через 150 дней от момента заражения у животных из группы контроля заражения при диагностической лапаротомии определялся выраженный рубцово-



спаечный процесс в половых органах, а также в половине случаев образование гидросальпинксов. При гистеросальпингографии выявлена двусторонняя окклюзия маточных труб, контрастное вещество в брюшной полости не определялось. По результатам морфологического исследования при окраске по Цилю-Нельсену были обнаружены кислотоупорные формы бактерий в казеозных массах пораженного маточного рога, располагавшиеся преимущественно в цитоплазме погибших макрофагов, а также специфические грануляции в структуре стенки маточного рога.

У животных, получавших только противотуберкулезные препараты (3-я группа), отмечалось затихание специфического воспаления по сравнению с группой контроля заражения. Через 60 дней лечения ПТП у кроликов 3-ей группы не определялись МБТ в посевах гомогенатов слизистой оболочки маточных труб. Достоверно уменьшился средний размер эритем в пробе с АТР до  $4,9 \pm 1,0$  мм против  $21,0 \pm 1,28$  мм на сроке 30 дней лечения ( $p < 0,05$ ). Анализ данных гематологических исследований периферической крови через 60 дней терапии показал значимое снижение лейкоцитов с  $14,95 \pm 5,31$  ( $10^9/л$ ) в контроле заражения до  $8,71 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ) со стабилизацией показателя к завершению курса лечения (через 120 дней), что было практически сопоставимо с показателями интактной группы. Через 60 дней от начала курса лечения (или 90 дней от момента инфицирования) отмечалось достоверное уменьшение содержания С-реактивного белка в периферической крови до  $3,5 \pm 1,3$  мг/мл против  $13,7 \pm 2$  мг/мл в контроле заражения ( $p < 0,01$ ). В последующий период в результате проводимой терапии уровень белка "острой фазы" продолжал снижаться и к 120 дню эксперимента уменьшился в 1,6 раза. Под влиянием противотуберкулезной терапии отмечено наряду с активацией репаративной реакции, но параллельно, появление признаков избыточного фиброзирования. Инволюция туберкулезного поражения маточных труб у кроликов, получавших только этиотропную терапию, сопровождалась выраженными фиброзными изменениями, а также множественными спайками, деформирующими маточные трубы и брюшную стенку. Эти процессы, вероятнее всего, и лежат в основе развития

непроходимости маточных труб, характерной для обратного развития туберкулеза женских гениталий, леченного только противотуберкулезными препаратами (Sharma JB., 2015).

Согласно настоящему исследованию, совершенно очевидно, что с помощью специфической терапии с использованием МСК удается направить воспалительный процесс в русло репаративной реакции. В таком случае более или менее полное восстановление структурной целостности труб сопровождается и нормализацией физиологических функций, в частности, клеточного иммунитета. В настоящем исследовании было установлено, что трансплантация мезенхимальных стромальных клеток костного мозга сопровождалось достоверным повышением поглотительной способности перитонеальных макрофагов по ФА в 1,3 раза (до  $43,8 \pm 3,01\%$  против  $33,67 \pm 2,66\%$  в контроле заражения,  $p < 0,05$ ), переваривающей способности по ПЗФ - в 1,8 раза (до  $67,75 \pm 5,14$  дрожжевых клеток против  $37,0 \pm 4,48$ ,  $p < 0,05$ ) практически до уровня интактных животных. Есть много убедительных наблюдений, что МСК обладают теми же бактерицидными механизмами, что и макрофаги, воздействуя на патогены свободными радикалами кислорода, молекулами NO и гидролитическими ферментами лизосом, сливающимися с фагосомами. Значительная бактерицидная роль принадлежит и аутофагоцитозу, в известной мере интенсифицирующемуся при введении МСК совместно с противотуберкулезными, противоопухолевыми и антипаразитарными препаратами (Khan A. E et al., 2016). При этом большая часть МБТ погибает, что и наблюдали в настоящем исследовании, констатируя на 120 день противотуберкулезной терапии в сочетании с МСК: отсутствие роста МБТ в посевах гомогенатов слизистой оболочки маточных труб, достоверное уменьшение размера эритем в ответ на внутрикожное введение аллергена туберкулезного рекомбинантного в 7 раз ( $p < 0,05$ ), значимое снижение в периферической крови уровня С-реактивного белка в 2 раза и числа лейкоцитов в 1,2 раза по сравнению группой животных, получавших только ПТП.

При этом необходимо подчеркнуть, что экспериментально подтверждено выживание МСК в тканях стенки маточной трубы кроликов-реципиентов в течение двух месяцев после трансплантации, т.е. на момент окончания эксперимента. Об их жизнеспособности свидетельствуют флуоресцентные очаги свечения красного (мембрана МСК, меченая РКН-26) и синего (ядра, меченые красителем DAPI) цвета.

Сочетание специфической терапии с введением МСК значительно изменило характер фиброзных изменений в маточной трубе. Практически не отмечалось избыточной складчатости слизистой оболочки. Ее складки большей частью были тонко ветвящимися и лишь в некоторых местах такими же сросшимися, как у кроликов, леченных только ПТП. Эпителий располагался на тонкофибриллярной основе и был представлен секреторными и реснитчатыми клетками с явным преобладанием последних. В собственной пластинке подслизистой оболочки, где у кроликов 3 группы имелись значительно выраженные фиброзные изменения и разрастания миофибробластов, у кроликов, получавших МСК, определялись тонкие, рыхло расположенные коллагеновые волокна и нежнобазофильный бесклеточный матрикс, на фоне которого выделялись фибробласты и немногочисленные миофибробласты, в этом случае почти не отличимые друг от друга по цитологическим нюансам. Между коллагеновыми волокнами и неклеточным матриксом были видны концевые отделы желез в виде правильно сформированных округлых железистоподобных образований, состоящих из секреторных и реснитчатых клеток без каких-либо дистрофических и атрофических признаков. Рядом с этими эпителиальными структурами в серозной оболочке определялись многочисленные остроконечные или полипоидные отростки эндотелиальных клеток, направленные к аналогичным отросткам эндотелия ближайшего капилляра, а также типичные элементы созревающей неспецифической грануляционной ткани в виде мелких новообразованных сосудов с утолщенной стенкой, сочным эндотелием и такими же сочными адвентициальными клетками. Таким образом, у кроликов, которым на фоне терапии ПТП вводили МСК, наблюдалась завершающая стадия

туберкулезного сальпингита с преобладанием регенераторной реакции в слизистой и подслизистой оболочках при почти полном восстановлении структуры мышечных слоев.

Действие клеточной терапии МСК на течение процессов воспаления и фиброзирования скорее всего можно связать с выявленным, по данным литературы, с противовоспалительным эффектом МСК, проявляющемся в частности способностью уменьшать инфильтрацию нейтрофилами очага воспаления и угнетать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6 и TNF- $\alpha$  (Бао XJ et al., 2013, Hegyi B. et al., 2014). В то же время благоприятное течение восстановления структурной целостности маточных труб, полученное в настоящем исследовании на фоне применения МСК, может быть обусловлено широко исследуемой в последнее время способностью МСК ускорять процессы репарации и регенерации тканей. По данным литературы, МСК мультипотентны, обладают способностью мигрировать к месту повреждения, закрепляться, дифференцироваться и осуществлять функцию замещенных клеток, стимулируют факторы роста (D'souza N. et al., 2015). Установлена дивергентная дифференцировка МСК в направлении остеобластов, адипоцитов и нефагоцитирующих ретикулярных клеток (Tamadon A. E. et al., 2017), а также регулирующее влияние МСК на дифференцировку эндотелиальных клеток, остеокластов и макрофагов (Joshi L. et al., 2015). Отмеченное в настоящем исследовании снижение активности воспалительного процесса и предотвращение развития раннего фиброзирования при введении МСК на стадии обратного развития экспериментального туберкулеза гениталий у кроликов (через 2 месяца специфической терапии) может быть обусловлено как противовоспалительным эффектом МСК, так и их стимулирующим влиянием на факторы роста и дифференцировку основных клеток репарации.

\*\*\*

Таким образом, в результате анализа данных анамнеза, жалоб и проведенного полного комплексного лабораторного, инструментального,

гормонального и иммунологического обследования у женщин, пролеченных по поводу туберкулеза половых органов, определены основные особенности нарушения репродуктивной функции (маточный, эндокринный, трубно-перитонеальный фактор), разработана математическая модель прогнозирования генитального туберкулеза у женщин из группы риска.

В результате проведенных экспериментальных исследований разработан способ, позволяющий воспроизвести на кроликах туберкулезное поражение маточной трубы, а также осуществлять прижизненный мониторинг развития и оценку тяжести течения специфического воспалительного процесса от момента заражения до эвтаназии у конкретного животного, включенного в исследование. На разработанной модели туберкулезного сальпингита показано, что при сочетании комплексной противотуберкулезной химиотерапии с трансплантацией в пораженный орган мезенхимных клеток стромы костного мозга (МСК), удается купировать туберкулезный воспалительный процесс, направив его в сторону репарации с более или менее полной нормализацией структуры и функции труб.

## ВЫВОДЫ

1. У 77,9% женщин, эффективно пролеченных по поводу генитального туберкулеза, определяются структурно-функциональные нарушения органов малого таза: нормогонадотропная недостаточность яичников (у 76,7%), спаечная болезнь органов малого таза и окклюзия маточных труб (у 54,2%), хронический эндометрит, спаечная болезнь полости матки (у 15,7%). Лапаро- и гистероскопия являются информативными методами обследования у женщин после окончания терапии туберкулеза половых органов, позволяющие определить последствия перенесенной инфекции в органах репродуктивной системы и провести хирургический этап лечения.

2. Сниженный овариальный резерв наблюдается у 42,85% женщин, эффективно пролеченных по поводу туберкулеза половых органов и проявляется значимым уменьшением уровня АМГ в периферической крови.

3. Точность разработанной математической модели прогнозирования развития генитального туберкулеза у женщин из группы риска, включающая результаты внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и гистеросальпингографии, клиничко-anamнестические данные, достигает 81,5% при частоте истинно-отрицательного прогностического результата 90,5%, истинно-положительного 63,5%.

4. При инокуляции лабораторным животным (кроликам) микобактериальной суспензии в ампулярный отдел маточной трубы развивается типичный туберкулезный пансальпингит, протекающий по типу первичного туберкулеза. Однократное локальное введение мезенхимальных стромальных клеток костного мозга через 3 месяца противотуберкулезной терапии кроликам с туберкулезной инфекцией половых органов снижает степень сенсibilизации и активность специфического воспалительного процесса, предотвращает деформацию ампулярного отдела маточной трубы, способствует восстановлению ее структурно-функциональной целостности, препятствует раннему фиброзированию и обеспечивает реэпителизацию внутренней выстилки маточной трубы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичном обследовании женщин из группы риска по туберкулезу половых органов и женщинам, перенесшим экстрагенитальные формы туберкулеза, оценка риска развития генитального туберкулеза может быть проведена по совокупности показателей: характеристика менструального цикла, нарушение менструального цикла (в виде гипо-олигоменореи), результаты гистеросальпингографии (одно или двусторонняя окклюзия маточных труб) и положительные результаты внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в формате математической модели.
2. Женщинам, планирующим беременность после окончания специфической полихимиотерапии по поводу туберкулеза половых органов, целесообразно проводить эндоскопическое обследование (лапаро- и гистероскопию) с целью контроля эффективности проведенного лечения, оценки состояния органов репродуктивной системы и выполнения хирургического этапа восстановительного лечения при необходимости.
3. Планирование сроков и методов преодоления бесплодия у женщин, перенесших туберкулез половых органов и специфическую полихимиотерапию, целесообразно проводить с учетом предполагаемого изменения микробиоты полости матки в сторону преобладания условно-патогенной микрофлоры, снижения овариального резерва и иммуногистохимической характеристики эндометрия (развития хронического эндометрита, нарушения рецептивности эндометрия)
4. Разработанная методика формирования модели изолированной туберкулезной инфекции половых органов в экспериментальных условиях является адекватной для визуальной, морфологической и морфометрической характеристики развития специфического инфекционного процесса в динамике и оценки эффективности терапевтического влияния мезенхимальных стромальных клеток.

Модель может быть пригодна для проведения дальнейших исследований фтизиатрами, акушерами-гинекологами, репродуктологами, морфологами, специалистами в области клеточной биологии, цитологии и гистологии.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Проведенное диссертационное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы нарушений репродуктивной функции у женщин, перенесших туберкулез половых органов. Важным направлением является углубленный анализ гормональных изменений у женщин, перенесших генитальный туберкулез, изменения клеточного состава эндометрия и нарушение его рецептивности в исходе специфического воспаления, а также возможность применения мезенхимальных стромальных клеток для коррекции вышеназванных нарушений. Необходимо более подробно изучить отдаленные результаты проведенного лечения, а именно: наступление беременности и эффективность различных методов ВРТ для данной категории больных.



## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АЛТ –аланинаминотрансфераза

АМГ – антимюллеровский гормон

АСТ – аспаратаминотрансфераза

Ат к ТПО - антитела к тиреопероксидазе

АТР - аллерген туберкулезный рекомбинантный

БЦЖ - бацилла Кальмета-Жерена

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВРТ- вспомогательные репродуктивные технологии

ДДЗП – дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника

д.м.ц. – день менструального цикла

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДСТ - диаскинтест

ГСГ – гистеросальпингография

ГГТП - Гамма-глутамилтранспептидаза

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИЗФ – индекс завершенности фагоцитоза

ИЛ-2 – интерлейкин 2

ИЛ-4 – интерлейкин 4

ИЛ-8 – интерлейкин 8

ИНФ- $\gamma$  – интерферон гамма

КЗ – контроль заражения

КОЕ - колониеобразующая единица

ЛГ – лютеинизирующий гормон

Лф - лимфоциты

МБТ – микобактерия туберкулеза

Мф - макрофаги

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МО – мышечная оболочка

МРТ –магнито-резонансная томография

МСК – мезенхимальные стромальные клетки

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

ММСК - мезенхимальные стромальные клетки

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

Нф – нейтрофилы

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза

ПО – подсерозная основа

ПТТ – противотуберкулезная терапия

ПТП – противотуберкулезные препараты

пМф – перитонеальные макрофаги

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РДВМ – раздельное диагностическое выскабливание матки

СклЭ – складки эндометрия

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СО – слизистая оболочка

СП – собственная пластинка

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТБС - туберкулез

ТТГ – тиреотропный гормон

Тс – тестостерон

ХГТ - хромогидротубация

УЗИ – ультразвуковое исследование

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

ФА – фагоцитарная активность

ФАМ – фиброаденоматоз

ФНО - фактор некроза опухолей

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей альфа

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ФСК – фетальные стволовые клетки

ФЧ – фагоцитарное число

Э2 - эстрадиол

ЭКО – Экстракорпоральное оплодотворение

ЭСК – эмбриональные стволовые клетки

AFS – Американское общество фертильности

FIGO - международная федерация акушеров гинекологов

R-AFS – пересмотренная классификация Американского общества фертильности

WHO – Всемирная организация здравоохранения

ER – эстрогеновые рецепторы

Е - Этамбутол

hCG – хорионический гонадотропин

Н – Изониазид

IFN- $\gamma$  – интерферон гамма

IL-1 $\beta$  – Интерлейкин 1 бета

IL-12 – Интрелейкин 12

Th1 – Т-хелперы 1 типа

Th2 – Т-хелперы 2 типа

Pg – прогестерон

PgR – прогестероновые рецепторы

Prol - пролактин

R- Рифампицин

Ph – Перхлозон

VEGF – фактор роста сосудов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, В.Н. Значение иммуногистохимического исследования при патологии эндометрия у пациенток с неудачами в программах вспомогательных репродуктивных технологий / В.Н. Абрамова, С.Н. Гайдуков, А.Н. Тайц // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 82–88. doi: 10.17816/PED8182-88
2. Абашидзе, А.А. Роль туберкулеза женских половых органов в структуре бесплодия / А.А. Абашидзе, В.Ф. Аракелян // Акушерство Гинекология Репродукция. - 2013. – Т. 7, № 4. - С. 32-34.
3. Аганезов, С.С. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушением репродуктивной функции / С.С. Аганезов, В.Н. Эллиниди, К.Ю. Пономаренко, А.В. Мороцкая, Н.В. Аганезова // Вестник российской военно-медицинской академии. - 2018. - Т. 62, №2. – С.63-67.
4. Агаркова, Т.А. Полиморфизм гена TGFB при эндометриоз-ассоциированном бесплодии / Т.А. Агаркова // Фундаментальные исследования. - 2013. – Т.2, № 3. - С. 241-244.
5. Агнаева, А.О. Роль естественных киллеров (NK-клеток) в репродуктивных потерях / А.О. Агнаева, О.Н. Беспалова, Д.И. Соколов, С.А. Сельков, И.Ю. Коган // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 143–156. doi: 10.17816/JOWD663143-156
6. Адинцова, С.А. Роль эндокринного и аутоиммунного компонентов в патогенезе и клинике туберкулеза женских половых органов: (Клинико-эксперим. исследование): автореферат дис. д-ра мед. наук: 14.00.26 / Адинцова С.А. - Москва, 1973. - 43 с

7. Айтасова, М.А. Проблемы генитального туберкулеза / М.А. Айтасова, Н.Е. Кузнецова // Электронный сборник научных трудов "Здоровье и образование в XXI Веке". - 2011. – Т.13, №11. - С. 517.
8. Акаева, С.А. Экспериментальный туберкулез яичников у собак: автореферат дис. кан мед наук: 14.765 / Акаева С.А. - Ростов н/Д , 1970. - 15 с
9. Базина, М.И. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции (обзор литературы)/ М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.Т. Егорова, А.К. Кириченко // Сибирское медицинское обозрение. - 2013. - Т.80, №2. - С. 62-66.
10. Белян, Ж.Е. Методы диагностики латентной туберкулезной инфекции / Ж. Е. Белян, И. В. Буйневич, С. В. Гопоняко // Проблемы здоровья и экологии. - 2017. - Т.53, №3. – С. 9-14.
11. Блохин, Н.Н. Экспериментальная модель туберкулеза гениталий у кроликов / Н.Н. Блохин, Н.И. Кузавова, Т.В. Бельшева, Д.С. Момот // Проблемы туберкулеза. - 1973. - № 9. – С. 86-87.
12. Богданова, Е.В. Врожденный туберкулез / Е.В. Богданова, О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова, Г.В. Климов, М.В. Альварес Фигероа // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т.25, №1. - С.54-58.
13. Борима Т.В. Основы патогенеза, некоторые вопросы диагностики и лечения туберкулеза женских половых органов: автореф. дис. д- ра мед. наук: Борима Т.В. – Киев. – 1964. – 30 с.
14. Борима Т.В. Экспериментальная модель туберкулеза женских половых органов / Т.В. Борима / В кн.: Туберкулез женских половых органов (тезисы докладов). – 1968. – С.15-16

15. Борима Т.В. Материалы к экспериментальному воспроизведению туберкулеза женских половых органов / Т.В. Борима //Акушерство и гинекология. – 1971. Т.47, №2. – С.40-43
16. Борима Т. В. Диагностика генитального туберкулеза у женщин, Т.В. Борима // Акуш. и гин. - 1972. - № 6. – С. 59.
17. Бочарова, Ю.С. Структура заболеваемости и особенности развития генитального туберкулеза в регионе / Ю.С. Бочарова, С.Н. Бондарь // Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков. - 2016. - С. 96-98.
18. Вартамян, Н.Л. Мезенхимальные стромальные клетки при апластической анемии, гемобластозах и негематологических опухолях / Н.Л. Вартамян, С.С. Бессмельцев, Н.Ю. Семенова, В.И. Ругаль // Бюллетень СО РАМН. – 2014. - Т. 34, № 6. - С. 17-26
19. Верясов, В.Н. Новые клеточные технологии восстановления эндометрия (научный обзор) / В.Н. Верясов, Э.В. Вартамян // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. - №4. - С 9-13.
20. ВОЗ. Глобальная борьба против туберкулеза - эпиднадзор, планирование, финансирование. - 2009.
21. Возякова, Т.Р. Диагностика генитального туберкулеза и его роль в репродуктивном здоровье женщин /Т.Р. Возякова, Л.Б. Чупракова, Ж.В.Еленкина [и др.] // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXIX междунар. науч.-практ. конф. – 2014. - Т. 29, № 3. – С.74-84.
22. Грабарник, А.Е. Особенности бактериального пейзажа влагалища у женщин, больных туберкулезом / А.Е. Грабарник, О.Г. Жученко, И.С. Курносова // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - Т. 88, № 4. - С. 108



23. Гаспаров, А.С. Бесплодие и спаечный процесс в малом тазу: отдаленные результаты лечения / А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская, И.А. Бабичева, А.Э.Теровакимян, Н.В. Лаптева, Н.В. Дмитриева // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 7. - С. 40-44.
24. Гришин, М.Н. Санаторный этап в лечении мочевого туберкулеза / М.Н. Гришин, И.П. Николаев, Ю.А. Зайцев // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2016. - Т. 22, № 3. - С. 66-67.
25. Гончарова, Н.Н. Комплексная клиническая, медико-генетическая диагностика и терапия бесплодия в супружеской паре: дис. ... кан. мед. наук: 14.01.01 / Гончарова Н.Н. - Москва, 2013. - 98 с.
26. Горизонтов, Н.И. Материалы к учению о вторичной бугорчатке женских половых органов. Патологоанатомическое и экспериментальное исследование: дис. ... канд. мед. наук: / Горизонтов Н.И. - Казань. – 1909. -
27. Давыденко, В.В. Влияние аутотрансплантации различных клеток костного мозга на морфофункциональное состояние миокарда кролика после инфаркта / В.В. Давыденко, А.А. Матюков, Н.В. Цупкина, Т.Д. Власов, В.В. Гриценко, А.А. Кузнецов, Х.К. Аминева, Р.В. Деев, А.Н. Ялфимов, Г.П. Пинаев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2007. - Т. 2, № 2. - С. 52-61.
28. Добросклонский, В.И. Возможно ли проникновение бугорчатой заразы в тело через половые органы / В.И. Добросклонский // Врач. – 1895. - №.16. – С.19-20, С.521-523, С. 552-557.
29. Дубинская, Е.Д. Диагностические возможности гистеросальпингографии и гистеросальпингосонографии у пациенток с бесплодием и спаечным процессом в малом тазу / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, О.Э. Барабанова, О.М. Векилян, Н.В. Лаптева // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 78-80
30. Европейская ассоциация гинекологов эндоскопистов, 1993г.

31. Желудова, И.И. Место ультразвукового исследования в диагностике генитального туберкулеза и динамическом наблюдении пациенток: дис. ... кан. мед. наук: 14.00.19 / Желудова И.И. - Москва, 2006. - 95 с.
32. Жученко, О.Г. Генитальный туберкулёз у подростков / О.Г. Жученко, А.Е. Грабарник, В.М. Есикова // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - Т. 90, № 6. - С. 34-35.
33. Заболотных, Н.В. Функциональная активность нейтрофильных лейкоцитов и перитонеальных макрофагов при экспериментальном костно-суставном туберкулезе / Н.В. Заболотных, Т.И. Виноградова, С.Н. Васильева, А.С. Кафтырев // Пермский медицинский журнал. - 2010. - Т. 27, № 3. - С. 91-97.
34. Захарова, О.В. Генитальный туберкулез у женщин репродуктивного возраста как фактор, способствующий вторичному бесплодию (обзор) / О.В. Захарова, В.Н. Диомидова // Медицинский альманах. – 2016. – Т.45, № 5. – С. 80 -83.
35. Зими́на, В.Н. Диагностика и лечение туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на, А.В.Кравченко, Ю.Р. Зюзя, И.А. Васильева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 240 с.
36. Камаева, И.А Генитальный туберкулез как причина женского бесплодия / И.А. Камаева, Е.Г.Камаева // Actualscience. - 2016. – Т. 2, № 12. – С. 30-31.
37. Ибраева, А.А. Репродуктивная функция жительниц Кыргызстана больных туберкулезом: автореф. дис. ... кан. мед. наук: 14.01.01 / Ибраева А. А. - Бишкек, 2012.- 19 с.
38. Казачкова, Э.А. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия / Э.А. Казачкова, И.Г. Хелашвили, Е.Л. Казачков, Е.Е. Воропаева, Л.Е. Мирошниченко // Уральский Медицинский журнал. – 2014. - №4. – С.47-52

39. Калуженина, А.А. Проблема диагностики генитального туберкулеза (туберкулезного сальпингита) у пациенток с бесплодием / А.А. Калуженина, Е.Г. Кархалева // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации: сб. ст. X Междунар. науч.-практ. конф.: в 2-х ч.—Пенза, 2018.—С.208—210
40. Караушев, А.Ю. Проблема репродуктивного здоровья мужчин в контексте современной демографической ситуации (на примере Рязанской области) / А.Ю. Караушев // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2015. – Т.8, №1. – С. 76-81.
41. Каюкова, С.И. Проблемы современной диагностики туберкулеза женских половых органов / С.И. Каюкова, О.В. Макаров, О.В. Демихова и др. // Туб. – 2011.- №3. – С. 49-51
42. Каюкова, С.И. Характер воспалительного процесса в половых органах самок мышей линии с57bl/6 при экспериментальном туберкулезе / С.И. Каюкова, И.В. Бочарова, А.Е. Донников, Л.Н. Лепеха, О.В. Демихова, Е.В. Уварова, Т.Г.Смирнова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 73-74.
43. Квициане, К.Д. Комплексная оценка состояния маточных труб у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 19 с.
44. Киселевич, М.Ф. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия / М.Ф. Киселевич, Г.А. Байбуртян, И.И. Абашкина // Научные исследования и разработки в эпоху глобализации: сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф.; отв. ред. А.А. Сукиасян. - Пенза, 2017.—С.193—200.
45. Киселевич, М.Ф. Частота и исходы бесплодия у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий / М.Ф. Киселевич, А.С. Ильченко,

В.И. Фетисова // Достижения вузовской науки: сб. материалов XXVII Междунар. науч.-практ. конф. - Новосибирск, 2017. - С.57—64

46. Князев, О.В. Безопасность терапии мезенхимальными стромальными клетками (Обзор литературы и собственные данные за 5 лет наблюдения) / О.В. Князев, А.Г. Конопляников, А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина, А.А. Чурикова, Е.А. Албулова, С.В. Быкова, О.Н. Болдырева, Н.А. Фадеева, А.А. Лищинская, Е.Ю. Бондаренко, А.В. Каграманова // Клиническая практика. – 2014. - №3. – С. 5-14.

47. Козырева, Е.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности / Е.В. Козырева, Л.Ю. Давидян, В.В. Кометова// Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. - № 2. – С. 56 – 62.

48. Колачевская. Е.Н Туберкулез женских половых органов [Текст]: научное издание / Е. Н. Колачевская. - М.: Медицина, 1996. - 239 с. - ISBN 5-225-01957-9: Б. ц.

49. Колесникова, Л.И. Современный взгляд на проблему туберкулеза женских половых органов / Л.И. Колесникова, О.Я. Лещенко, А.Б. Маланова //Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9. – С. 24–29.

50. Колмык, В.А. Клинико–иммуногистохимические аспекты восстановления репродуктивной функции женщин с хроническим эндометритом / В. А. Колмык, Р.А. Насыров, Г.Ф. Кутушева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63, № 4. – С. 34-38.

51. Король, О.И. Фтизиатрия, справочник / О.И. Король. - СПб.: Питер, 2010. - 210 с.

52 Коробков, Д.М. Трубно–перитонеальное бесплодие у женщин репродуктивного возраста и его клинико–факторный анализ / Д.М. Коробков // Бюллетень науки и практики — bulletin of science and practice. – 2016. - №12. – С. 186-189.

53. Кошечкин, В.А. Туберкулез. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / В. А. Кошечкин, З. А. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
54. Кулаков, В.И. Гинекология: национальное руководство / В.И. Кулаков, Г.М. Савельева, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1088с
55. Кульчавеня, Е.В. Избранные вопросы фтизиоурологии / Е.В. Кульчавеня В.А.Краснов. - Новосибирск: Наука, 2010. – 144 с.
56. Кульчавеня, Е.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза мочеполовой системы / Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 7. – С. 3–8.
- 57.Купарадзе, Ш.М. Морфологические особенности экспериментального туберкулеза гениталий у крольчих / Ш.М. Купарадзе // Сообщение АН ГССР. – 1981. - № 103,2. – С. 489-492.
58. Купарадзе, Ш.М. 1982 Некоторые иммунологические особенности туберкулезного воспаления женских половых органов (Экспериментальное исследование): автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.36; 14.00.16 / Купарадзе Ш.М. - Тбилиси, 1982. – 27 с.
59. Лабыгина, А.В. Репродуктивное здоровье коренного и пришлого населения восточной Сибири / А.В. Лабыгина, Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова, З.Ю. Даржаев, Б.Г. Дашиев // Здоровоохранение Российской Федерации. - 2013. - № 3. - С. 37-39.
60. Лазебник, Л.Б. Мезенхимальные стромальные клетки в комплексной противовоспалительной терапии язвенного колита / Л.Б. Лазебник, О.В. Князев, А.Г.Конопляников, А.И. Парфенов, П.Л. Щербаков, В.Э. Сагынбаева // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2011. - Т.6,№ 4. - С. 95-103.

61. Левашев, Ю.Н. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под редакцией чл. корр. РАМН, проф. Ю.Н.Левашева, проф. Ю.М. Репина. - СПб.: ЭЛБИ-СПб. - 2008. - 544 с.
62. Лебедева, О. П. Иммуные аспекты невынашивания беременности ранних сроков: роль CD16+ / О.П. Лебедева, И.О. Жукова, О.Н. Ивашова, С.П. Пахомов // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. - Т.20, №2, вып.2. – С. 68-71.
63. Лыков, А.П. Эффективность терапии клеточным продуктом острого инфаркта миокарда у крыс линии wistar по данным биоэлектрической активности миокарда / А.П. Лыков, А.В. Кабаков, О.В. Повещенко, Н.А. Бондаренко, А.Ф. Повещенко, О.В. Казаков, Ю.В. Никонорова, В.И. Коненков // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2014. - № 8-4. - С. 78-84.
64. Лысенко, О.В. Динамика демографических процессов в амурской области в 2012-2016 гг / О.В. Лысенко, Н.Л. Тезиков, Л.И. Моногарова // Уровень жизни населения регионов России. - 2017. - № 2 (204). - С. 9-15.
65. Люндуп, А.В. Стволовые/прогениторные клетки печени и костного мозга как регуляторы восстановительной регенерации поврежденной печени/ А.В. Люндуп, Н.А. Онищенко, М.Ю. Шагидулин, М.Е. Крашенинников // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2010. - Т.12. № 2. С. 100-107.
66. Люндуп, А.В. Биомедицинские технологии с использованием мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в экспериментальной терапии фиброзов печени / А.В. Люндуп, В.Н. Николенко, Н.А. Онищенко // Проблемы современной физико-химической биологии Конференция молодых ученых: сборник тезисов и программа конференции. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. - 2015. - С. 91.

67. Майборodin, И.В. Морфология матки крыс после применения мезенхимальных стромальных клеток при экспериментальной гидрометре / И.В. Майборodin, Н. В. Оноприенко, О.Г. Пекарев, Г.А. Частикин // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2014. – Т. 12, № 3. - С. 63-71.
68. Михайличенко, В.Ю. Электрофизиологическая функция сердца после некоторых вариантов клеточной кардиомиопластики при инфаркте миокарда в эксперименте / В.Ю. Михайличенко, В.А. Коноплянко // Новообразование. - 2010. - Т.5, № 2 (6). - С. 106-110.
69. Моисеева, Н.Н. Анализ результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного «Диаскинтест» для массовой диагностики / Н.Н. Моисеева, В.С. Одинец // Медицинский альянс. – 2015. - № 1. – С. 132-133.
70. Мордык, А.В. Оценка состояния локального специфического гуморального иммунитета у пациенток с бесплодием, в том числе ассоциированным с генитальным туберкулезом / А.В. Мордык, Т.И. Долгих, Н.Б. Фролова, А.А. Яковлева // Инфекция и иммунитет. - 2013. - Т.3, № 4. - С. 335-340.
71. Мордык, А.В. Новое и традиционное в диагностике генитального туберкулеза у женщин с бесплодием / А.В. Мордык, Т.В. Клинышкова, А.А. Яковлева, М.А. Плеханова // Медицина и образование в Сибири. - 2013. - № 5. - С. 20.
- 72 Назаренко, Т.А Бесплодие и возраст: пути решения проблемы [Текст] / Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева. - 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. - 211 с.
- 73 Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Российской Федерации / О.Б. Нечаева, В.В. Скачков // Туберкулез и болезни легких. – 2013. - №8. - С.3-9.
74. Нигматулина, Г.Г. Эффективность санаторного этапа реабилитации больных туберкулезом женских половых органов в ФГУ «санаторий Глуховская» / Г.Г. Нигматулина Т.В. Сираева, И.Р. Фаржигатов, Р.К. Ягофарова // Проблемы

туберкулеза и болезней легких: материалы IX съезда фтизиатров России. – М., 2011. – С. 72.

75. Новикова, П.В. Возможности использования стволовых клеток различного происхождения в терапии синдрома Ашермана в эксперименте / П.В. Новикова // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2017.- Т.66, №5. – С. 132-133.

76. Овсянникова, Т.В. Бесплодный брак: алгоритмы диагностики и лечения / Т.В. Овсянникова, И.А. Куликов // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - № 22. - С. 24-27

77. Овчарук, Э.А. Локальное введение липосомальной эмульсии «фламена» в лечении хронического эндометрита с аутоиммунной дезадаптацией / Э.А. Овчарук, С.В. Хабаров, К.А. Хадарцева // Вестник новых медицинских технологий. – 2018 – Т. 25, № 3 – С. 87–95

78. Олейник, А.Н. Активный туберкулез женских половых органов с вовлечением в процесс брюшины / А. Н. Олейник, В. С. Баринов // Проблемы туберкулеза. — 2003. — № 10. — С. 42–43.

79. Олейник, А.Н. Туберкулезный сальпингит в стадии кальцинации казеозного некроза у девочки-подростка / А.Н. Олейник, А.Г. Косников// Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 6. - С. 67-69.

80. Олейник, В.Ю. Хронический эндометрит в срезе ранних репродуктивных потерь (обзор литературы) / В.Ю. Олейник // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. - №5 – 1. – С. 67-69.

81. Оноприенко, Н.В. Применение мезенхимальных стромальных клеток на фоне гидрометры и рубцовых изменений матки, оценка возможности наступления самопроизвольных родов в эксперименте / Н.В. Оноприенко, И. В. Майборodin, О.Г. Пекарев, Г.А. Частикин // Медицинские и фармацевтические науки. – 2014. - № 2. – С.



82. Перельман, М.И. Фтизиатрия: национальное руководство / Под ред. М.И. Перельман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 504 с.
83. Повещенко, О.В. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки для терапии дисфункции лимбального эпителия / О.В. Повещенко, А.Ф. Повещенко, А.П. Лыков, Н.А. Бондаренко, Ю.В. Никонорова, И.Б. Дружинин, В.И. Коненков // Бюллетень СО РАМН. – 2014. - Т.34, №3. - С.48-55.
84. Подзолкова, Н.М. Клиническая гинекология: учебное пособие. Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова, О.Л. Глазкова. - М.: ООО «МИА», 2009. — 616 с.
85. Попов, И.М. К вопросу о первичном туберкулезе родовых путей. Экспериментальные исследования: дис. ... д-ра мед. наук: / Попов И.М. – СПб., 1898. – 46 с.
86. Поспелов, Л.Е. Эффект применения клеток костного мозга в терапии экспериментального туберкулёза / Л.Е. Поспелов, А.А. Исаев, И.В. Бочарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2007. - № 4. - С. 23.
87. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 N 109 ред. от 29.10.2009
88. Рекель, Ю.И. Экспериментальная модель туберкулеза женских половых органов и ее использование во фтизиогинекологии, дисс на канд мед наук, Ленинград, 1985
89. Савельева, Г.М. Гистероскопия : атлас и руководство / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Л. М. Каппушева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 248 с
90. Сагынбаева, В.Э. Трансплантация мезенхимальных стромальных клеток костного мозга как новые возможности преодоления первичной неэффективности антицитокиновой терапии при болезни Крона (клинический случай) / В.Э. Сагынбаева, Л.Б. Лазебник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. - №.10. – С. 5-10.

91. Самойлова, А.В. Генитальный туберкулез у женщин с бесплодием и хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов / А.В. Самойлова, А.Г. Гунин, Л.Б. Чупракова, Ж.В. Еленкина, Т.Н. Охотина, С.Г. Милаев // Проблемы репродукции. - 2015. - Т. 21, № 2. - С. 36-38.
92. Скрягина, Е.М. Современные подходы к диагностике туберкулеза женских половых органов /Е.М. Скрягина, О.А. Пересада, И.И. Солонко, М.И. Дюсьмикеева // Медицинская панорама. – 2013. – №9. – С.18-23.
93. Слогоцкая, Л.В. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту – сравнение эффективности / Л.В. Слогоцкая, Е.М. Богородская, Д.Т. Леви, П.П. Сельцовский // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т.17, №2(62). – С. 67-77.
94. Соколова, И.Б. Механизмы воздействия экзогенных мезенхимных стволовых клеток на ишемизированную ткань при сердечно-сосудистых заболеваниях / И.Б. Соколова, Н.Н. Павличенко// Цитология. - 2010. - Т. 52, № 11. - С. 911.
95. Соцкий, П.О. Роль генитального туберкулеза в неблагоприятных исходах экстракорпорального оплодотворения / П.О. Соцкий, М.Д. Сафарян , О.Л. Соцкая // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, № 3. – С.44-48.
96. Струков А.И. Формы легочного туберкулеза в морфологическом освещении. Часть 1 / ред. проф. Б.М.Ариэль. - Библиотека патологоанатома. – СПб.: ГБУЗ «ГПАБ», 2014. - - Вып. 151. - 87 с.;
97. Струков А.И. Формы легочного туберкулеза в морфологическом освещении. Часть 2 / ред. проф. Б.М.Ариэль. - Библиотека патологоанатома. – СПб.: ГБУЗ «ГПАБ», 2014. – Вып.152. – 86 с

98. Сулина, Я.Ю. Использование клеточных технологий в хирургическом лечении тазового пролапса / Я.Ю. Сулина, А.И. Ищенко, А.В. Ляндуп, Л.С. Александров, А.А. Ищенко, А.И. Муравлёв // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2016. - Т.3, № 4. - С. 219-220.
99. Сухих, Г.Т. Охрана репродуктивного здоровья - приоритетная проблема здравоохранения / Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян // Проблемы репродуктологии. - 2011. - Специальный выпуск. - С.5-9
100. Сухих, Г.Т. Перспективы использования стволовых и прогениторных клеток для терапии последствий гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных / Г.Т. Сухих, Д.Н.И.Б. Силачев, И.Б. Певзнер, Л.Д. Зорова, В.А. Бабенко, В.А. Попков, С.С. Янкаускас, В.В. Зубков, Д.Б. Зоров, Е.Ю. Плотников // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 5. - С.55-66.
101. Сухих, Г.Т. Современные возможности клеточной терапии синдрома Ашермана / Г.Т. Сухих, Г.Е. Чернуха, Г.И. Табеева, К.В. Горюнов, Д.Н. Силачев // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 5. - С.20-28.
102. Татаринова, О.С. Биологические свойства и возможности клинического использования мезенхимальных стволовых клеток / О.С. Татаринова, Е.Ю. Осипова, С.А. Румянцев // Онкогематология.- 2009. - Т.4, № 4.- С.33-44.
103. Толибова, Г.Х. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции / Г.Х. Толибова, Т.Г.Траль, И.Ю.Коган, М.А.Петросян, М.А. Клещев // В кн.: Молекулярная морфология. Методологические прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии. - М: ШИКО, 2015. – С.239 – 252
104. Толибова, Г.Х. Сравнительная оценка морфологических критериев эндометриальной дисфункции у пациенток с первичным бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями малого таза, наружным

генитальным эндометриозом и миомой матки / Г.Х. Толибова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65, № 6. - С. 52-60.

105. Трифонова, Н.Ю. Социальная поддержка и эффективность лечения больных внелегочным туберкулезом / Н. Ю. Трифонова // Здоровоохранение: журн. для руководителя и гл. бухгалтера. - 2009. - № 7. - С. 46-48

106. Фролова, Н.И. Бесплодие у женщин молодого фертильного возраста забайкальского края / Н. И. Фролова, Т. Е. Белокриницкая, Л. И. Анохова, Н. В. Кадалова, О. В. Луговская, Ю. В. Якимова, Д. А. Ананьина, О. В. Туранова// Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. - №.4. – С. 45-49.

107. Шагидулин, М.Ю. Коррекция и лечение хронической печеночной недостаточности с помощью имплантируемых клеточно-инженерных конструкций печени / М.Ю. Шагидулин, Н.А. Онищенко, А.О. Никольская, И.М. Ильинский, Н.П. Можейко, В.А. Волкова, В.И. Севастьянов, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2016. - Т.18, № 5. - С. 223.

108. Шварц, Я.Ш. Трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной микобактериальной инфекции: влияние условий кондиционирования / Я.Ш. Шварц, С.Н. Белгородцев, П.Н. Филимонов, А.Г. Чердниченко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №.12. – С.31-36.

109. Шевела, Е.Я. Мезенхимальные стромальные клетки в коррекции неврологического дефицита и морфологических изменений в модели очаговых повреждений головного мозга, индуцированных нарушением венозного кровотока / Е.Я. Шевела, И.А. Васильев, В.В. Ступак, Е.В. Половников, А.Г. Самохин, Г.И. Окладников, Д.В. Морозов, В.А. Головнев, Е.Р. Черных // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. - №3 (85), часть 2. - С.332-336.

110. Шевченко, С.Ю. Информативность пробы с Диаскинтестом в скрининге мочеполового туберкулеза / С.Ю. Шевченко, Е.В. Кульчавеня // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т.95, №8. – С.49-51.
111. Ширинкина, А.Е. Клинические результаты применения лимфотропной терапии генитального туберкулеза / А.Е. Ширинкина, А.А. Шурыгин, И.В. Хворостова, Н.А. Порядина, Л.Н. Москвина, А.О. Коневских, Д.Д. Кочетова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 7. - С.158-159.
112. Яковлева, А.А. Клинические особенности генитального туберкулеза у женщин с бесплодием / А.А. Яковлева, А.В. Мордык, Т.В. Клинышкова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2012. – № 21. – С. 152–156.
113. Яковлева, А.А. Эффективность местной комплексной патогенетической терапии в лечении генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием / А.А. Яковлева, А.В. Мордык, Т.В. Клинышкова, М.А. Плеханова // Сибирское медицинское обозрение. - 2013. - № 6 (84). - С. 65-68.
114. Яковлева, А.А. Методы оценки состояния маточных труб в диагностике туберкулеза гениталий у пациенток с бесплодием / А.А. Яковлева, А.В. Мордык // Сибирское медицинское обозрение. - 2014. - № 3 (87). - С.70-75.
115. Яковлева, А.А. Выявление группы повышенного риска генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием на этапе общей лечебной сети / А.А. Яковлева // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - Т.91, № 9. - С.86-88.
116. Яковлева, А.А. Специфические иммунологические тесты в диагностике туберкулеза гениталий / А.А.Яковлева, А.В. Мордык // Инфекция и иммунитет. - 2014. - Т.4, № 3. - С.207-212.
117. Яковлева А.А., 2014 Клинические и медико-социальные аспекты генитального тб у пациенток с бесплодием / А.А. Яковлева, А.В. Мордык, Т.В.

Клинышкова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2014. - № 3. - С.43-47.

118. Яковлева А.А., 2014 Совершенствование тактики ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01, 14.01.16 / Яковлева А. А. – Омск, 2014. – 22 с.

119. Янгузарова, Е.Р. Актуальность вспомогательных репродуктивных технологий / Е.Р. Янгузарова, Л.А. Хасанова, З.М. Хасанова, Д.С. Громенко, В.Н. Байматов // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. - 2017. - №1(41). - С.211-215.

120. Ярыгин, К.Н. Модуляция иммунных реакций мезенхимными стромальными клетками / А.Ю. Лупатов, Г.Т. Сухих // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2016. - № 2. - С. 79-84.

121. Abdelrub, A.S. Genital tuberculosis is common among females with tubal factor infertility: observational study / A.S. Abdelrub, A.H. Al Harazi // Alexandria J Med. – 2015. - №.51. – P.321-324.

122. Abdissa, S. Endometrial tuberculosis among patients undergoing endometrial biopsy at Tikur Anbesa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia / S. Abdissa, Tamrat Abebe, Gobena Ameni, Sisay Teklu, Yonas Bekuretsion, Markos Abebe, Adane Mihret // BMC Infectious Diseases. - 2018. - №18. – P. 304 <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3202-x>

123. AbdelAzim, A. Clinical presentation and epidemiology of female genital tuberculosis in eastern Sudan / AbdelAzim A. Ali, Tajeldin M. Abdallah // Int J Gynaecol Obstet. - 2012. – Vol. 118, №3. - P.236-238.

124. Abdulhakim, Ali Al eryani. Genital tuberculosis is common among females with tubal factor infertility: Observational study / Abdulhakim Ali Al eryani, Ahmed Saleh

Abdelrub, Abdelrahman H. Al Harazi // Alexandria Journal of Medicine. – 2015. - №51. – P.321–324.

125. Abe, C. Comparison of MB-Check, BACTEC, and egg-based media for recovery of mycobacteria / C. Abe, S. Hosojima, Y. Fukasawa, Y. Kazumi, M. Takahashi, K. Hirano, T. Mori // J Clin Microbiol. - 1992. - 30(4). - P.878-881.

126. Aboufalah, A. Clinical and anatomic features of female genital tuberculosis in 28 patients / A. Aboufalah, B. Fakhir, YA. Benkaddour, K. Fichtali, H. Abbassi // Int J Gynaecol Obstet. - 2012. - Vol. 117. - P.85–86.

127. Abreu, N. Pelvic tuberculosis: a forgotten diagnosis – case report / N. Abreu, M. A. Serrado, R. Matos, R. Carneiro, A. Nunes // Radiol Case Rep. – 2018. - №13 (5). – P. 993–998. doi: 10.1016/j.radcr.2018.07.006,

128. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions // American Fertility Society. Fertil. Steril. – 1988. – № 49. – P. 944– 955.

129. Afzali, N. Various hysterosalpingography findings of female genital tuberculosis: A case series / N. Afzali, F. Ahmadi, F. Akhbari // Iran J Reprod Med. – 2013. –Vol.11, №6. – P.519-524.

130. Ahmad, F. Evaluation of Aggregated Ag85B Antigen for Its Biophysical Properties, Immunogenicity, and Vaccination Potential in a Murine Model of Tuberculosis Infection / F. Ahmad, S. Zubair, P. Gupta, UD. Gupta, R. Patel, M. Owais // Front Immunol. – 2017. – Vol.27, №8. – P.1608. doi: 10.3389/fimmu.2017.01608. eCollection 2017

131. Ahmadi F, 2014 Hysterosalpingographic appearances of female genital tract tuberculosis: part I. Fallopian tube / F. Ahmadi, F. Zafarani, G. Shahrzad // Int J Fertil Steril. - 2014. - №7. - P.245–252.

132. Ahmadi H., 2012 Five-year follow-up of the local autologous transplantation of CD133+ enriched bone marrow cells in patients with myocardial infarction / H. Ahmadi, MM Farahani, Kouhkan A, K. Moazzami, R. Fazel, H. Sadeghian, M. Namiri, M. Madani-Civi, H. Baharvand, N. Aghdami // Arch Iran Med. – 2012. – Vol. 15, №1. – P.32-35. doi: 012151/AIM.0010.
133. Aka, N. Evaluation of patients with active pulmonary tuberculosis for genital involvement / N. Aka, EZ.Vural // J Obstet Gynaecol Res. - 1997. - №23 (4). P.337-340.
134. Akbulut, S. Tubercular tubo-ovarian cystic mass mimicking acute appendicitis: a case report / S. Akbulut, Z. Arikanoglu, M. Basbug // J Med Case Rep.- 2011. - №5. – P.363.
135. Alhakeem, M. Genital tuberculosis: A rare cause of vulvovaginal discharge and swelling / M. Alhakeem, A. Schneider // Journal of Microbiology and Infectious Diseases. – 2013. – Vol.3, №3. - P.141-143. JMID doi: 10.5799/ahinjs.02.2013.03.0097
136. Alaiti, M.A. Bone marrow and circulating stem/progenitor cells for regenerative cardiovascular therapy / MA. Alaiti, M. Ishikawa, MA. Costa // MATransl Res. – 2010. – Vol.156, №3. – P.112-129. doi: 10.1016/j.trsl.2010.06.008.
137. Alawadhi, F. Bone Marrow-Derived Stem Cell (BMDSC) transplantation improves fertility in a murine model of Asherman's syndrome / F. Alawadhi , H. Du, H. H. Cakmak, HS. Taylor // PLoS One. – 2014. – Vol.12, №9 (5). – P. e96662. doi: 10.1371/journal.pone.0096662.
138. Álvarez, D. Regenerative medicine in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: current position / D Álvarez, M. Levine, M. Rojas // Stem Cells Cloning. – 2015. – Vol.15, №8. – P.61-65. doi: 10.2147/SCCAA.S49801.



139. Arakeri, SU. An unusual gross appearance of vulval tuberculosis masquerading as tumor / SU. Arakeri, P. Sinkar // *Case Rep Obstet Gynecol.* - 2014. – Vol.2014. – P.815401. doi: 10.1155/2014/815401.
140. Arck, PC. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health / PC. Arck, K. Hecher // *Nat Med.* – 2013. - №19. – P.548-556.
141. Arvind, S. Laparoscopic diagnosis of peritoneal tuberculosis / S. Arvind S. Raje, G. Rao, L. Chawla // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2019. – Vol.26, №2. – P.346-347.
142. Aslan, G. Case report Female genital tuberculosis cases with distinct clinical symptoms: Four case reports / G. Aslan, M. Ulger, S.T. Ulger, H. Durukan, F.G. Yazici, G. Emekdas // *Int J Reprod BioMed.* – 2018. - Vol.16, №1. - P.57-60.
143. Bachiiska, E. Genital tuberculosis--etiologically proved case report / E. Bachiiska, S. Manev, Y. Atanasova, S. Jordanova, T. Kantardzhiev // *Akush Ginekol (Sofia).* – 2012. – Vol.51, №5. – P.54-57.
144. Bahadur, A. Second-look hysteroscopy after antitubercular treatment in infertile women with genital tuberculosis undergoing in vitro fertilization / A. Bahadur, N. Malhotra, S. Mittal, N. Singh, S. Gurunath // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* - 2010. – Vol.108. - P. 128–131.
145. Bapna, N. Genital tuberculosis and its consequences on subsequent fertility / Neelam Bapna, Swarankar Mohanlal, Kotia Namita // *J Obstet Gynecol India.* - 2005. - Vol. 55, № 6. - P. 534-537.
146. Banerjee, A. Genital tuberculosis in adolescent girls from low socioeconomic status with acute ectopic pregnancy presenting at a tertiary care hospital in urban Northern India: are we missing an opportunity to treat? / A. Banerjee, S. Prateek, S. Malik, D. Dhingra // *Arch Gynecol Obstet.* – 2012. - Vol.286. – P.1477–1482

147. Banu, J. Association of pelvic tuberculosis with tubal factor infertility / J. Banu, S.R. Begum, P. Fatima // *Mymensingh Med J.* – 2009. – Vol.18, №1. – P.52-55.
148. Bao, X.J. Transplantation of Flk-1+ human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes behavioral recovery and anti-inflammatory and angiogenesis effects in an intracerebral hemorrhage rat model / X.J. Bao, F.Y. Liu, S. Lu, Q. Han, M. Feng, J.J. Wei, G.L. Li, R.C. Zhao, R.Z. Wang // *Int J Mol Med.* - 2013. - 31(5). - P.1087-96. doi: 10.3892/ijmm.2013.1290
149. Barmon, D. A case of cervical tuberculosis mimicking cervical carcinoma / D. Barmon, A.C. Kataki, J.D. Sharma, D. Gharpholia // *J Obstet Gynaecol India.*- 2013. – Vol.63, №4. – P.285–287.
150. Berg, S. Investigation of the high rates of extrapulmonary tuberculosis in Ethiopia reveals no single driving factor and minimal evidence for zoonotic transmission of *Mycobacterium bovis* infection / S.Berg, E. Schelling, E. Hailu, R. Firdessa, B. Gumi, G. Erenso, E. Gadisa, A. Mengistu, M. Habtamu, J. Hussein, T. Kiros, S. Bekele, W. Mekonnen, Y. Derese, J. Zinsstag, G. Ameni, S. Gagneux, BD. Robertson, R. Tschopp, G. Hewinson, L. Yamuah, SV. Gordon, A. Aseffa // *BMC Infect Dis.* – 2015. – Vol.3, №15. – P.112. doi: 10.1186/s12879-015-0846-7
151. Bhanothu, V. Occurrence of female genital tuberculosis among infertile women: a study from a tertiary maternal health care research centre in South India / V. Bhanothu, J.P. Theophilus, P. K. Reddy, R. Rozati // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* - 2014. – Vol.33, №11. - P.1937-1949.
152. Bini, El. The implication of pro-inflammatory cytokines in the impaired production of gonadal androgens by patients with pulmonary tuberculosis / El. Bini, L. D'Attilio, B. Marquina-Castillo, D. Mata-Espinosa, A. Díaz, R. Marquez-Velasco, O. Ramos-Espinosa, A. Gamboa-Domínguez, ML. Bay, R. Hernández-Pando, O. Bottasso // *Tuberculosis (Edinb).* - 2015. – Vol.95, №6. – P.701-706. doi: 10.1016/j.tube.2015.06.002.

153. Bojic, S. Dental stem cells – characteristics and potential / S Bojic, V. Volarevic, B. Ljujic, M. Stojkovic // *Histol Histopathol.* - 2014. – Vol.29, №6. – P.699-706. doi: 10.14670/HH-29.699.
154. Bouet, PE. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / PE. Bouet, H. El Hachem, E. Monceau, G. Gariépy, IJ. Kadoch, C. Sylvestre // *Fertil Steril.* - 2016. - Vol.105, №1. – P.106-110. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025. Epub 2015 Oct 9
155. Bray, L.J. Immunosuppressive properties of mesenchymal stromal cell cultures derived from the limbus of human and rabbit corneas / LJ. Bray, CF. Heazlewood, DJ. Munster, DW. Hutmacher, K. Atkinson, DG. Harkin // *Cytotherapy.* - 2014. – Vol.16, №1. – P.64-73. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.07.006.
156. Bayer-Garner, IB. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1 / IB. Bayer-Garner, S. Korourian // *Mod Pathol.* - 2001. – Vol.14. – P.877-879.
157. Bayer-Garner, IB. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis / IB. Bayer-Garner, JA. Nickell, S. Korourian // *Arch Pathol Lab Med.* - 2004. – Vol.128. – P.1000-1003.
158. Bracewell-Milnes, T. Investigating the effect of an abnormal cervico-vaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: A systematic review / T. Bracewell-Milnes, S. Saso, D. Nikolaou, J. Norman-Taylor, M. Johnson, M-Y. Thum // *Am J Reprod Immunol.* – 2018. – P.e13037. <https://doi.org/10.1111/aji.13037>
159. Brooke, G. Points to consider in designing Mesenchymal Stem Cell-based clinical trials / G. Brooke, T. Rossetti, N. Ilic, P. Murray, S. Hancock, R. Pelekanos, K. Atkinson // *Transfus Med Hemother.* – 2008. – Vol.35, №4. – P.279-285.

160. Brooke, G. Molecular trafficking mechanisms of multipotent mesenchymal stem cells derived from human bone marrow and placenta / G. Brooke, H. Tong, JP. Levesque, K. Atkinson // *Stem Cells Dev.* - 2008. – Vol.17, №5. – P.929-940. doi: 10.1089/scd.2007.0156
161. Brooke, G. Manufacturing of human placenta-derived mesenchymal stem cells for clinical trials / G. Brooke, T. Rossetti, R. Pelekanos, N. Ilic, P. Murray, S. Hancock, V. Antonenas, G. Huang, D. Gottlieb, K. Bradstock, K. Atkinson // *Br J Haematol.* - 2009. – Vol.144, №4. – P.571-579. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07492.x.
162. Buddle, BM. Experimental infection models of tuberculosis in domestic livestock / BM. Buddle, HM. Vordermeier, RG. Hewinson // *Microbiol Spectr.* – 2016. – Vol.4, №4. – P.
163. Bukulmez, O. Total corporal synechiae due to tuberculosis carry a very poor prognosis following hysteroscopic synechialysis / O. Bukulmez, H. Yarali, T. Gurgan. *Hum Reprod.* - 1999. – Vol.14, №8. – P.1960-1961
164. Caliskan, Eray. Effects of salpingectomy and antituberculosis treatments on fertility results in patients with genital tuberculosis / Caliskan Eray, Yigit Cakiroglu, Kenan Sofuoglu, Emek Doger, Munire E. Akar and Sabiha O. Ozkan // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. - Vol. 40, №10. – P. 2104–2109
165. Caplan, A.I. Adult Mesenchymal Stem Cells: When, Where and How / AI. Caplan // *Stem Cells Int.* 2015. – Vol.2015. – P.628767. doi: 10.1155/2015/628767.
166. Caplan, A.I. MSCs: The sentinel and safe-guards of injury / AI. Caplan // *J Cell Physiol.* – 2016. - Vol.231, №7. – P.1413-1416. doi: 10.1002/jcp.25255.
167. Castegnaro, S. Effect of platelet lysate on the functional and molecular characteristics of mesenchymal stem cells isolated from adipose tissue / S. Castegnaro,

K. Chierigato, M. Maddalena, E. Albiero, C. Visco, D. Madeo, M. Pegoraro, F. Rodeghiero // *Curr Stem Cell Res Ther.* – 2011. – Vol.6, №2. – P.105-114

168. Castro-Manreza, M. E. Immunoregulation by Mesenchymal Stem Cells: Biological Aspects and Clinical Applications // M. E. Castro-Manreza J. J. Montesinos // *J Immunol Res.* – 2015. – Vol. 2015. – P.394917. doi: 10.1155/2015/394917

169. Chakravarty, BN. Genital tuberculosis-ovarian function and endometrial receptivity / BN. Chakravarty, GG. Mukherjee, SN. Tripathy, SN. Tripathy, editors // *Genital Tuberculosis*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. - 2010. – P.27- 42.

170. Chen, F.H. Mesenchymal stem cells in arthritic diseases / FH Chen, RS. Tuan. // *Arthritis Res Ther.* – 2008. – Vol.10, №5. – P.223. doi: 10.1186/ar2514.

171. Chen, YQ. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study / YQ. Chen, RL. Fang, YN. Luo, CQ. Luo // *BMC Womens Health.* - 2016. – Vol.16, №1. – P.60. doi: 10.1186/s12905-016-0341-3

172. Cho, OH. Diagnostic performance of T-SPOT.TB for extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection / OH. Cho, KH. Park, SM. Kim, SJ. Park, SM. Moon, YP. Chong, H. Sung, MN. Kim, JY. Jeong, SO. Lee, SH. Choi, JH. Woo, YS. Kim, SH. Kim // *J Infect.* - 2011. – Vol.63, №5. – P.362-369. doi: 10.1016/j.jinf.2011.06.010. Epub 2011 Jul 12

173. Cho, OH. Rapid diagnosis of tuberculous peritonitis by T cell-based assays on peripheral blood and peritoneal fluid mononuclear cells / OH. Cho, KH. Park, SJ. Park, SM. Kim, SY. Park, SM. Moon, YP. Chong, MN. Kim, SO. Lee, SH. Choi, JH. Woo, YS. Kim, SH. Kim // *J Infect.* – 2011. – Vol.62, №6. – P.462-471. doi: 10.1016/j.jinf.2011.04.001.

174. Choi, M.R. Selection of optimal passage of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for stem cell therapy in patients with amyotrophic lateral sclerosis / MR. Choi, HY. Kim, JY. Park, TY. Lee, CS. Baik, YG. Chai, KH. Jung, KS. Park, W. Roh, KS. Kim, SH. Kim // *Neurosci Lett.* – 2010. – Vol.472, №2. – P.94-98. doi: 10.1016/j.neulet.2010.01.054. Epub 2010 Feb 1
175. Choudhery, M.S. Comparison of human mesenchymal stem cells derived from adipose and cord tissue / MS. Choudhery, M. Badowski, A. Muise, DT. Harris // *Cytotherapy.* – 2013. – Vol.15, №3. – P.330-343. doi: 10.1016/j.jcyt.2012.11.010.
176. Choudhery, M.S. Utility of cryopreserved umbilical cord tissue for regenerative medicine // MS. Choudhery, M. Badowski, A. Muise, DT. Harris // *Curr Stem Cell Res Ther.* – 2013. – Vol.8, №5. – P.370-380
177. Cicinelli, E. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, V. Pinto, M. Marinaccio, U. Indraccolo, D. De Ziegler, L. Resta // *Reprod Sci.* – 2014. – Vol.21, №5. – P.640-647. doi: 10.1177/1933719113508817. Epub 2013 Oct 31
178. Cicinelli, E. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, A. Lepera, R. Alfonso, U. Indraccolo, S. Marrocchella, P. Greco, L. Resta // *Hum Reprod.* – 2015. – Vol.30, 2. – P.323-330. doi: 10.1093/humrep/deu292. Epub 2014 Nov 10
179. Cicinelli E. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli, M. Matteo, G. Trojano, P. C. Mitola, R. Tinelli, A. Vitagliano, F. M. Crupano, A. Lepera, G. Miragliotta, L. Resta // *Am J Reprod Immunol.* – 2017. - e12782. wileyonlinelibrary.com/journal/aji <https://doi.org/10.1111/aji.12782>

180. Coremans, L. Fitz-Hugh-Curtis syndrome associated with tuberculous salpingitis and peritonitis: a case presentation and review of literature / L. Coremans, F. de Clerck // *BMC Gastroenterol.* - 2018. – Vol.18: 42. doi: 10.1186/s12876-018-0768-0
181. Crochet, JR. Diagnosis of pelvic tuberculosis in a patient with tubal infertility / JR. Crochet, KC. Hawkins, DP. Holland, SD. Copland // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol.95 (1),289.e17-20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.012.
182. Croy, BA. Analysis of uterine natural killer cells in mice / BA. Croy, J. Zhang, C. Tayade, F. Colucci, H. Yadi, AT. Yamada // *Methods Mol Biol.* – 2010. – Vol.612. - P.465-503. doi: 10.1007/978-1-60761-362-6\_31
183. Dam, P. Role of latent genital tuberculosis in repeated IVF failure in the Indian clinical setting. P. Dam, HH. Shirazee, SK. Goswami, S. Ghosh, A. Ganesh, K. Chaudhury, B. Chakravarty // *Gynecol Obstet Invest.* - 2006. – Vol.61, №4. – P.223-227.
184. Das, M. Adult mesenchymal stem cells and their potency in the cell-based therapy / M. Das, IB. Sundell, PS. Koka // *J Stem Cells.* - 2013. – Vol.8, №1. – P.1-16.
185. Das, P. Incidence, etiopathogenesis and pathological aspects of genitourinary tuberculosis in India: A journey revisited / P. Das, A. Ahuja, SD. Gupta // *Indian J Urol.* - 2008. – Vol.24, №3. – P.356-361. doi: 10.4103/0970-1591.42618.
186. Decot, V. Umbilical cord mesenchymal stem cells: the new gold standard for mesenchymal stem cell-based therapies? / R. El Omar, J. Beroud, JF. Stoltz, P. Menu, E. Velot, V. Decot // *Tissue Eng Part B Rev.* – 2014. – Vol.20, №5. – P.523-544. doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0664. Epub 2014 Apr 22. Review
187. Dekel, N. The role of inflammation for a successful implantation. N. Dekel, Y. Gnainsky, I. Granot, K. Racicot, G. Mor // *Am J Reprod Immunol.* – 2014. – Vol.72, №2. – P.141-147. doi: 10.1111/aji.12266

188. Diedrich, CR. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? / CR. Diedrich, JL. Flynn // *Infect Immun.* – 2011. – Vol.79, №4. – P.1407-1417. doi: 10.1128/IAI.01126-10.
189. Dixit, SG. Estrogen receptor, progesterone receptor and CD8+ expression in endometrium of women of unexplained infertility / S. Ghatak, P. Singh, S. Bhattacharya // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* - 2018. – Vol.47, №10. – P.533-537. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.05.006.
190. Djuwantono, T. Female genital tuberculosis and infertility: serial cases report in Bandung, Indonesia and literature review / T. Djuwantono, W. Permadi, L. Septiani, A. Faried, D. Halim, I. Parwati // *BMC Res Notes.* – 2017. – Vol.10. – P.683 <https://doi.org/10.1186/s13104-017-3057-z>
191. Doblado, R. F. Genital tuberculosis and extrauterine pregnancy. Case report / R. F. Doblado // *Ginecol. Obstet. Mex.* — 2014. — Jul. — Vol. 82, №7. — P. 499–508
192. Dorostghoal, M. Overexpression of Endometrial Estrogen Receptor-Alpha in The Window of Implantation in Women with Unexplained Infertility / M. Dorostghoal, HO. Ghaffari, F. Marmazi, N. Keikhah // *Int J Fertil Steril.* – 2018. – Vol.12, №1. – P.37-42. doi: 10.22074/ijfs.2018.5118.
193. D'souza N, Rossignoli F, Golinelli G, Grisendi G, Spano C, Candini O, Osturu S, Catani F, Paolucci P, Horwitz EM, Dominici M. Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies. // *BMC Med.* - 2015. - Vol.13. - P.186. doi: 10.1186/s12916-015-0426-0
194. Dwivedi, K. Tuberculous endometritis – An unusual cause of postmenopausal bleeding in the United Kingdom / K. Dwivedi, M. Prasad // *J Obstet Gynaecol.* – 2016. – Vol.36, №1. – P.124-125



195. Eftekhar, M. Mycobacterium tuberculosis infection in women with unexplained infertility / M. Eftekhar, S. Pourmasumi, P. Sabeti, A. Aflatoonian, MH. Sheikhha // *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. – 2015. – Vol.13, №12. – P.749-754.
196. Elkattan, E. Tuberculosis cervicitis mimicking cancer cervix: A case study / E. Elkattan, M. Abdeibadei, H. Hettow, E. Hussein, J. Assaad // *Middle East Fertil Soc J*. – 2014. – Vol.19, №1. – P.75–77.
197. Elbahraoui, H. Endométrite tuberculeuse post-ménopausique simulant un cancer de l'endomètre: à propos d'un cas / H. Elbahraoui, A. Elmazghi, H. Bouziane, A. Elghanmi, A. Lakhdar, D. Ferhati // *Pan African Medical Journal*. – 2012. – Vol.11. – P.7 <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/11/7/full/>
198. Elisseeff, J. Future perspectives for regenerative medicine in ophthalmology. / J. Elisseeff, MG. Madrid, Q. Lu, JJ. Chae, Q. Guo // *Middle East Afr J Ophthalmol*. - 2013. – Vol.20, №1. – P.38-45. doi: 10.4103/0974-9233.106385
199. Errarhay, S. Post-menopausal endometrial tuberculosis mimicking carcinoma: An important differential diagnosis to consider / N. Hmidani , H. Fatmi , H. Saadi , C Bouchikhi , Amarti A, Banani A // *Int J Mycobacteriol*. – 2013. – Vol.2, №2. – P.118-120. doi: 10.1016/j.ijmyco.2013.04.004.
200. Farrokh, D. Hysterosalpingographic findings in women with genital tuberculosis / D. Farrokh, P. Layegh, M. Afzalaghaee, M. Mohammadi, Y. Fallah Rastegar // *Iran J Reprod Med*. - 2015. – Vol.13, №5. – P.297-304
201. Fisher, SA. Stem cell treatment for acute myocardial infarction / SA. Fisher H. Zhang, A. Mathur, E. Martin-Rendon // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2015. – Vol.9. – P.CD006536
202. FIGO, 2011гWamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results

regarding the degree of intramural extension // *Obstet Gynecol.* – 1993. - Vol.82 (5). - P.736–40

203. Forbes, GM. A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal Crohn's disease refractory to biologic therapy / GM. Forbes, MJ. Sturm, RW. Leong, MP. Sparrow, D. Segarajasingam, AG. Cummins, M. Phillips, RP. Herrmann // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol.12, №1. – P.64-71. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.021.

204. Foubert, P. Preclinical assessment of safety and efficacy of intravenous delivery of autologous adipose-derived regenerative cells (ADRCs) in the treatment of severe thermal burns using a porcine model / P. Foubert, M. Liu, S. Anderson, R. Rajoria, D. Gutierrez, D. Zafra, M. Tenenhaus, JK. Fraser // *Burns.* – 2018. – Vol.44, №6. – P.1531-1542. doi: 10.1016/j.burns.2018.05.006.

205. Fraser, J.K. Adipose-derived stem cells / JK. Fraser, M. Zhu, I. Wulur, Z. Alfonso // *Methods Mol Biol.* – 2008. – Vol.449. – P.59-67. doi: 10.1007/978-1-60327-169-1\_4

206. Franasiak, JM. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit / JM. Franasiak, MD. Werner, CR. Juneau, X. Tao, J. Landis, Y. Zhan, NR. Treff, RT. Scott // *J Assist Reprod Genet.* – 2016. – Vol.33, №1. – P.129-36. doi: 10.1007/s10815-015-0614-z.

207. Friedenstein, A.J. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues / AJ. Friedenstein, KV. Petrakova, AI. Kurolesova, GP. Frolova // *Transplantation.* – 1968. – Vol.6, №2. – P.230-47.

208. Fukui, A. Expression of natural cytotoxicity receptors and cytokine production on endometrial natural killer cells in women with recurrent pregnancy loss or implantation failure, and the expression of natural cytotoxicity receptors on peripheral blood natural killer cells in pregnant women with a history of recurrent pregnancy loss / A. Fukui, A.

- Funamizu, R. Fukuhara, H. Shibahara // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2017. – Vol.43, №11. – P.1678-1686. doi: 10.1111/jog.13448.
209. Gao, J. Prevalence of TB/HIV co-infection in countries except China: a systematic review and meta-analysis / J. Gao, P. Zheng , H. Fu // *PLoS One.* - 2013. - Vol.8, №5. – P.e64915. doi: 10.1371/journal.pone.0064915. Print 2013..
210. Gan, L. Expression of ER and PR in the endometrium of patients with intrauterine adhesions / L. Gan, H. Duan, S. Wang, Q. Xu, YQ. Tang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol.52, №1. – P.47-52. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.01.010.
211. Gautam, S. Serum vitamin D level as a risk factor for female genital tuberculosis (FGTB) / S. Gautam , A. Jain , S. Akhtar , A. Priyadarshini // *Jaiswar SPJ Clin Diagn Res.* – 2017. – Vol.11, №9. – P.DC18-DC20. doi: 10.7860/JCDR/2017/30084.10636.
212. Garming-Legert, K. Enhanced oral healing following local mesenchymal stromal cell therapy / K. Garming-Legert, G. Tour, R. Sugars, L. von Bahr, LC. Davies, K. Le Blanc // *Oral Oncol.* – 2015. – Vol.51, №12. – P.:e97-99. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.09.008
213. Gascón, J. Large bilateral tubercular pyosalpinx in a young woman with genitourinary malformation: a case report / J. Gascón, P. Ación // *J Med Case Rep.* - 2014. – Vol.8. – P.176. doi: 10.1186/1752-1947-8-176
214. Gudleviciene Z, Kundrotas G, Liudkeviciene R, Rascon J, Jurga M.. Quick and effective method of bone marrow mesenchymal stem cell extraction // *Open Med.* – 2015. - Vol.10. – P.44–49.
215. Gargett, CE. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years / CE. Gargett, KE. Schwab, JA. Deane // *Hum Reprod Update.* - 2016. – Vol.22, №2. – P.137-163. doi: 10.1093/humupd/dmv051.

216. Garfias, Y. Stem cells isolated from the human stromal limbus possess immunosuppressant properties / Y. Garfias , J. Nieves-Hernandez , M. Garcia-Mejia , C. Estrada-Reyes , MC. Jimenez-Martinez // *Mol Vis.* – 2012. – Vol.18. – P.2087-2095.
217. Ghosh, K. Tuberculosis and female reproductive health / K. Ghosh, JR. Chowdhury // *J Postgrad Med.* – 2011. – Vol.57. – P.307–313.
218. Di Giovanni, S. E. Endometrial tuberculosis simulating an ovarian cancer / Di Giovanni, S. E., T. M. Cunha, A. L. Duarte, I. Alves // *Acta Med Port.* - 2016. - Vol.29, №6. – P.412-415 <http://dx.doi.org/10.20344/amp.7706>
219. Goel, G. Role of newer methods of diagnosing genital tuberculosis in infertile women / G. Goel, R. Khatuja, G. Radhakrishnan, R. Agarwal, S. Agarwal, I. Kaur // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2013. – Vol.56, №2. – P.155-157. doi: 10.4103/0377-4929.118670
220. Goyal, B. K. An unusual presentation of vulvar tuberculosis case report woody vulva / B.K. Goyal, S. Pradhan, T. Jose, B. S. Duggal, P. Sengupta // *J Obstet Gynaecol India.* – 2014. - Vol. 64 (Suppl 1). – P. 85–87.
221. Gökten, D.B. A case report of peritoneal tuberculosis: a challenging diagnosis / D. B. Gökten, B. Katipoglu, E. Basara, I. Ates, N. Yılmaz // *Case Rep Infect Dis.* – 2018. - Vol.2018. – P.4970836. doi: 10.1155/2018/4970836
222. Grace, G.A. Genital tuberculosis in females / G.A. Grace, D.B. Devaleenal, M.Natrajan // *Indian J Med Res.* – 2017. – Vol.145. - P.425-436.
223. Granot, I. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome / I. Granot, Y. Gnainsky , N Dekel // *Reproduction.* – 2012. – Vol.144. – P. 661–668.

224. Gronthos, S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo / S. Gronthos, M. Mankani, J. Brahim, PG. Robey, S. Shi // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2000. – Vol.97, №25. – P.13625-13630.
225. Gu, F. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy / F. Gu, D. Wang, H. Zhang, X. Feng, GS. Gilkeson, S. Shi, L. Sun // Clin Rheumatol. – 2014. – Vol.33, №11. – P.1611-1619. doi: 10.1007/s10067-014-2754-4
226. Gu, S. Differentiation of rabbit bone marrow mesenchymal stem cells into corneal epithelial cells in vivo and ex vivo / S. Gu, C. Xing, J. Han, MO. Tso, Hong J. Mol Vis. – 2009. – Vol.15. – P.99-107.
227. Gupta, UD. Animal models of tuberculosis / UD. Gupta, VM. Katoch // Tuberculosis (Edinb). – 2005. – Vol. 85, №5-6. – P.277-293.
228. Gupta, B. Genital tuberculosis: unusual presentations / B.Gupta, S. Shree, S. Rajaram, N. Goel // Int J Mycobacteriol. - 2016. – Vol.5, №3. – P.357-359.
229. Gupta, N. Genital tuberculosis in Indian infertility patients / N. Gupta, J.B. Sharma, S. Mittal, N. Singh, R. Misra, M. Kukreja // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2007. – Vol. 97, № 2. – P. 135-138.
230. Güngördük, K. Postmenopausal tuberculosis endometritis / K. Güngördük, V. Ulker, A. Sahbaz, C. Ark, AI. Tekirdag // Infect Dis Obstet Gynecol. – 2007. – Vol.2007. – P.27028
231. Gurgan, T. Results of in vitro fertilization and embryo transfer in women with infertility due to genital tuberculosis / T. Gurgan, B. Urman, H. Yarali // Fertil Steril. – 1996. – Vol.65, №2. – P.367-370
232. Gurung, S. The transcriptome of human endometrial mesenchymal stem cells under TGF $\beta$ R inhibition reveals improved potential for cell-based therapies / S. Gurung,

S. Williams, J. A Deane, J. A Werkmeister, C. E Gargett // *Front Cell Dev Biol.* – 2018. – Vol.6. – P.164. doi: 10.3389/fcell.2018.00164.

233. Ibertine KH, Gee MH. In vivo labeling of neutrophils using a fluorescent cell linker // *J Leukoc Biol.* - 1996. - May, 59(5). - P.631-8.

234. Haram, Yi. Case of Fitz-Hugh-Curtis syndrome in male without presentation of sexually transmitted disease / Yi. Haram , Chan Sup Shim, Gyu Won Kim, Jung Seok Kim, In Zoo Choi // *World J Clin Cases.* - 2015. – Vol.3, №11. – P.965–969. doi: 10.12998/wjcc.v3.i11.965

235. Hasanzadeh, M. Female genital tract tuberculosis presenting as ovarian cancer / M.Hasanzadeh, H.R. Naderi, A.H. Hoshyar, S. Shabane, S. Shahidsales // *J Res Med Sci.* – 2014. – Vol.19, №2. – P.184–189.

236. Hegyi B, Környei Z, Ferenczi S, Fekete R, Kudlik G, Kovács KJ, Madarász E, Uher F. Regulation of mouse microglia activation and effector functions by bone marrow-derived mesenchymal stem cells // *Stem Cells Dev.* – 2014. - Nov 1. - Vol.23(21). - P.2600-2612. doi: 10.1089/scd.2014.0088

237. Himes, B.T. Recovery of function following grafting of human bone marrow-derived stromal cells into the injured spinal cord / B.T. Himes, B. Neuhuber, C. Coleman, R. Kushner, S.A. Swanger, G.C. Kopen, J. Wagner, J.S. Shumsky, I. Fischer // *Neurorehabil Neural Repair.* – 2006. – Vol.20, №2. – P.278-296.

238. Ho, CH. Mesenchymal stem cells and their conditioned medium can enhance the repair of uterine defects in a rat model / CH. Ho, CW. Lan, CY. Liao, SC. Hung, HY. Li, YJ. Sung / *J Chin Med Assoc.* – 2018. – Vol.81, №3. – P.268-276.

239. Hulka, J.F. Text book of laparoscopy Philadelphia / Hulka J F., Reich H // W.B. Saunders. - 1998. - 548p

240. Jagodzin'ski, J. Tuberculosis of the urogenital tract in adults in a tertiary referral center / J. Jagodzin'ski, T.M. Zielonka, K. Peplin'ska, K. Z'ycin'ska // *Clinical Research Involving Pulmonary Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 2018. – Vol.1040. – P. 29-37.
241. Jenhani, F. Human cytokine expression profile in various conditioned media for in vitro expansion bone marrow and umbilical cord blood immunophenotyped mesenchymal stem cells / F Jenhani, V Durand, N. B. Azouna, S. Thallet, T. Ben Othmen, M. Bejaoui, J. Domenech // *Transplant Proc.* – 2011. – Vol.43, №2. – P.639-643.
242. Jin, H.J. Comparative analysis of human Mesenchymal Stem Cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy / HJ. Jin, YK. Bae, M. Kim, SJ. Kwon, HB. Jeon, SJ. Choi, SW. Kim, YS. Yang, W. Oh, JW. Chang // *Int J Mol Sci.* – 2013. – Vol.14, №9. – P.17986-18001.
243. Jindal, N. The Role of MGIT 960 Culture Medium in Resolving the Diagnostic Dilemma for Genital Tuberculosis Patients Presenting with Infertility / N. Jindal, S. Gainer, L. K. Dhaliwal, S. Sethi // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* – 2018. – Vol.68, №2. – P.123–128
244. Jing Z. Rat bone marrow mesenchymal stem cells improve regeneration of thin endometrium in rat / Z. Jing, Z. Qiong, W. Yonggang, L. Yanping // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol.101, №2. – P.587-594. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.053
245. Jirge, PR. Latent genital tuberculosis adversely affects the ovarian reserve in infertile women / PR. Jirge, SM. Chougule, A. Keni, S. Kumar, D. Modi // *Hum Reprod.* – 2018. – Vol.33, №7. – P.1262-1269. doi: 10.1093/humrep/dey117.
246. Joshi L, Chelluri LK, Gaddam S. Mesenchymal stromal cell therapy in MDR/XDR tuberculosis: A concise review (2015). *ArchImmunolTherExp (Warsz).* – 2015. - Dec;63(6). - P.427-33. doi: 10.1007/s00005-015-0347-9

247. Júlio, C. Genital tuberculosis: a rare cause of postmenopausal bleeding / C. Júlio, N. Amaral, I. Biscaia, I. Torrezão, A. Fatela // *Acta Med Port.* - 2010. – Vol.23, №4. – P.723-726/
248. Junovich, G. Endometrial CD16(+) and CD16(-) NK cell count in fertility and unexplained infertility / G. Junovich, A. Azpiroz, E. Incera, C. Ferrer, A. Pasqualini, G. Gutierrez // *Am J Reprod Immunol.* -2013. – Vol.70, №3. – P.182-189.
249. Kamath, R. HIV-TB coinfection: Clinico-epidemiological determinants at an antiretroviral therapy center in Southern India / R. Kamath; V. Sharma; S. Pattanshetty; M.B. Hegde; V. Chandrasekaran // *Lung India.* – 2013. – Vol.30, №4. – P.302-306. doi: 10.4103/0970-2113.120605
250. Kashyap, B. Diagnostic dilemma in female genital tuberculosis- staining techniques revisited / B. Kashyap, N. Srivastava, I. R. Kaur, R. Jhamb, D. K. Singh // *Iran J Reprod Med.* - 2013. – Vol.11, №7. – P.545-550.
251. Kasius, JC. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. C. Kasius, H. M. Fatemi, C. Bourgain, D. M. D. S. Sie-Go, R. J. C. Eijkemans, B. C. Fauser, P. Devroey; F. J. M. Broekmans // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol.96. – P.1451-1456.
252. Kasius, JC. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / JC. Kasius, FJM Broekmans, DMDS Sie-Go, et al. // *Hum Reprod.* - 2012. – Vol.27. – P.153-158.
253. Kawata, Y. Early injection of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cell after inflammation ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through the induction of M2 macrophages and regulatory T cells / Y. Kawata, A. Tsuchiya, S. Seino, Y. Watanabe, Y. Kojima, S. Ikarashi, K. Tominaga, J. Yokoyama, S. Yamagiwa, S. Terai // *Cell Tissue Res.* - 2019. – Vol. P.1–15



254. Kaya, M. Differentiation of tuberculous peritonitis from peritonitis carcinomatosa without surgical intervention / M. Kaya, M.A. Kaplan, A. Isikdogan, et al. // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2011. – P.17, №5. – P.312–317.
255. Kela, M. Tubercular sinus of labia majora: rare case report / M. Kela, M. Soma, A. Lunawat, A. Agarwal, R. Shishodiya, R. V. Palival // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. – 2008. - Vol. 2008. – P. 3 pages,
256. Keshavarzi, F. Vulvar tuberculosis in a virgin girl—a rare case report / F. Keshavarzi, T. Fakheri, A. Nankali // *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health*. – 2012. - Vol.4, № 5. - P. 825–828.
257. Khan A, Hunter RL, Jagannath C. Emerging role of mesenchymal stem cells during tuberculosis: The fifth element in cell mediated immunity // *Tuberculosis (Edinb)*. – 2016. - 101S:S45-S52. doi: 10.1016/j.tube.2016.09.019
258. Khanna, A. Markers of genital tuberculosis in infertility / A. Khanna A. Agrawal // *Singapore Med. J*. 2011. – Vol. 52, № 12. – P.864-867.
259. Khurana, A. Ultrasound in female genital tuberculosis: a retrospective series / A. Khurana, G. Sahi // *Supplement: Abstracts of the 23rd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 6–9 October, Sydney*. – 2013. – Vol.42, №1. - P. 28-28.
260. Kim, SH. Unusual causes of tubo-ovarian abscess: CT and MR imaging findings / SH. Kim, SH. Kim, DM. Yang, KA. Kim // *Radiographics*. 2004. – Vol.24,№6. – P.1575-1589.
261. Kimura Muneyoshi, 2018 First case of sexual transmitted asymptomatic female genital tuberculosis from spousal epididymal tuberculosis diagnosed by active screening / Kimura Muneyoshi, Araoka Hideki, Baba Hiromi, Okada Chikako, MuraseYoshiro,Takaki Akiko, Mitarai Satoshi, Yoneyama Akiko // *Int J Infect Dis*. – 2018. – Vol.73. – P.60-62 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.021>

262. Kilic, S. Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model / S. Kilic, B. Yuksel, F. Pinarli, A. Albayrak, B. Boztok, T. Delibasi // *J Assist Reprod Genet.* - 2014. – Vol.31, №8. – P.975-982.
263. King, A. Expression of CD3 epsilon, CD3 zeta, and RAG-1/RAG-2 in decidual CD56+ NK cells / A. King, L. Gardner, A. Sharkey, YW. Loke // *Cell Immunol.* - 1998. – Vol.183, №2. - P.99-105.
264. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *Am J Reprod Immunol.* – 2011. – Vol.66. – P.410–415
265. Kitaya, K. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complication / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi, et al. // *Am J Reprod Immunol.* - 2015. – Vol.75. – P.13-22.
266. Kitaya, K. Endometritis, new time, new concepts / K. Kitaya, T. Takeuchi, S. Mizuta, H. Matsubayashi, T. Ishikawa // *Fertil Steril.* - 2018. – Vol.110, №3. – P.344-350.
267. Klentzeris, L.D. Lymphoid tissue in the endometrium of women with unexplained infertility: morphometric and immunohistochemical aspects / LD. Klentzeris, JN. Bulmer, MA. Warren, L. Morrison, TC. Li, ID. Cooke // *Hum Reprod.* - 1994. – Vol.9, №4. – P.646-652
268. Kofod, L. Endometrial immune markers are potential predictors of normal fertility and pregnancy after in vitro fertilization / L. Kofod, A. Lindhard, M. Bzorek, J.O. Eriksen, L. G. Larsen, T. V. F. Hviid // *Am J Reprod Immunol.* - 2017. – Vol.78, №3. – P.
269. Kofod, L. Implications of uterine NK cells and regulatory T cells in the endometrium of infertile women / L Kofod, A. Lindhard, TVF Hviid / *Human Immunology.* – 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm>.

270. Kroesen, V.M. A Beneficial Effect of Low-Dose Aspirin in a Murine Model of Active Tuberculosis / VM. Kroesen, P. Rodríguez-Martínez, E. García, Y. Rosales, J. Díaz, M. Martín-Céspedes, G. Tapia, MR. Sarrias, PJ. Cardona, C. Vilaplana // *Front Immunol.* - 2018. – Vol.9. – P.798. doi: 10.3389/fimmu.2018.00798.
271. Kulshrestha, V. Genital tuberculosis among infertile women and fertility outcome after antitubercular therapy / V. Kulshrestha, A. Kriplani, N. Agarwal, U. B. Singh, T. Rana // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2011. - №113. – P. 229–234.
272. Kumar, S Female genital tuberculosis. In: Sharma SK, Mohan A, editors. *Tuberculosis.* 3rd ed. Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher Ltd.; 2015. - P. 311–324.
273. Kuon, R.J. The “killer cell story” in recurrent miscarriage: Association between activated peripheral lymphocytes and uterine natural killer cells / R.J. Kuon, K. Vomstein, M.Weber, F. Müller, C. Seitz, S. Wallwiener, T. Strowitzki, E. Schleussner, U.R. Markert, V. Daniel, B.Toth, *Journal of Reproductive Immunology.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2016.11.002>
274. Kusadasi, N. A perspective on mesenchymal stromal cell transplantation in the treatment of sepsis / N. Kusadasi, AB. Groeneveld // *Shock.* - 2013. – Vol.40, №5. – P.352-357. doi: 10.1097/SHK.0000000000000039.
275. Laabadi, K. Endométrite tuberculeuse: à propos d’un cas et revue de la littérature / K. Laabadi1, F. Z. F. Alaoui, S. Jayi, H. B.- H. Chaara, M. A. Melhouf // *Pan African Medical Journal.* – 2013. – Vol.16. – P.94 doi:10.11604/pamj.2013.16.94.3430
276. Lagana, A.S. Natural Killer T cell subsets in eutopic and ectopic endometrium: a fresh look to a busy corner / A. S. Lagana, O. Triolo, F. M. Salmeri, R. Granese, V. I. Palmara, H. B. Frangez, E. V. Bokal, V. Sofo // *Arch Gynecol Obstet.* – 2016. – Vol.293, №5. – P.941-949. DOI 10.1007/s00404-015-4004-7

277. Lee, JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis / Lee, JY // Tuberc Respir Dis. – 2015. – Vol.78. – P.47-55. <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2015.78.2.47>
278. Lee, HJ. Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long-term fertility in a preclinical mouse model of chemotherapy-induced premature ovarian failure / HJ. Lee, K. Selesniemi, Y. Niikura, T. Niikura, R. Klein, D. M. Dombkowski, J. L. Tilly // J Clin Oncol. – 2007. – Vol.25, №22. – P.3198-3204.
279. Le Blanc, K. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells / K. Le Blanc, I. Rasmusson, B. Sundberg, C. Götherström, M. Hassan, M. Uzunel, O. Ringdén // Lancet. - 2004/ - Vol.363, №9419. – P.1439-1441
280. Le Blanc, K. MSCs-cells with many sides / K. Le Blanc, LC. Davies // Cytotherapy. – 2018. – Vol.20, №3. – P.273-278. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.01.009
281. Leshchenko, OYa. Diagnostics and forecasting of reproductive disorders have been associating with genital tuberculosis in women / OYa. Leshchenko, AV. Atalyan, AB. Malanova. – 2017. - 17th World Congress on Human Reproduction. Available at: <http://hr2017.humanreacademy.org/program/scientific-program/>
282. Liang, J. Mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus / J. Liang, L. Sun // International Journal of Rheumatic Diseases . – 2015. – Vol.18. – P.164–171
283. Ling, L. Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSc) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism / L. Ling, X. Feng, T. Wei, Y. Wang, Y. Wang, Z. Wang, D. Tang, Y. Luo, Z. Xiong // Stem Cell Res Ther. – 2019. – Vol.10, №1. – P.46. doi: 10.1186/s13287-019-1136-x.

284. Lima da Rocha., E. Abdominal tuberculosis: a radiological review with emphasis on computed tomography and magnetic resonance imaging findings / E. Lima da Rocha, B. C. Pedrassa, R. L. Bormann, M. L. Kierszenbaum, L. R. Torres, G. D'Ippolito // *Radiol Bras.* – 2015. – Vol.48, №3. – P.181–191. doi: 10.1590/0100-3984.2013.1801
285. Liu, X. Utility of T-cell interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of female genital tuberculosis in a tertiary referral hospital in Beijing, China / X. Liu , S. Bian , X. Cheng , W. Wang , Q. Tian , L. Zhang , Y. Zhang , X. Shi , Y. Zhang , Z Liang // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol.95, №44. – P.e5200.
286. Lobo, FD. Coexistence of benign ovarian serous cystadenoma and tuberculosis in a young woman / FD. Lobo, MY. Wong // *Singapore Med J.* – 2013. – Vol.54, №8. - P:e154-157.
287. Lu, X. Use of Interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of female genital tuberculosis in Northwest China / X. Lu, C. Li, W. Li, et al. // *J Clin Lab Anal.* – 2018. - e22621. <https://doi.org/10.1002/jcla.22621>
288. Macháčková, H. A case report of peritoneal tuberculosis: the diagnostic role of PET/CT and laparoscopy / H. Macháčková , R. Pilka , S. Losse , M. Žurková , V. Lošťáková , T. Tichý , Y. Lovečková // *Ceska Gynekol.* – 2017. – Vol.82, №4. – P.300-307.
289. Maggini, J. Mouse bone marrow-derived mesenchymal stromal cells turn activated macrophages into a regulatory-like profile / J. Maggini, G. Mirkin, I. Bognanni, J. Holmberg, IM. Piazzón, I. Nepomnaschy, H. Costa, C. Cañones, S. Raiden, M. Vermeulen, JR. Geffner // *PLoS One.* – 2010. – Vol.5, №2. – P.e9252. doi: 10.1371/journal.pone.0009252.

290. Malik S. IVF and tuberculosis. In: Mukherjee GG, Tripathy SN, Tripathy SN, editors. Genital Tuberculosis. 1 st ed. Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2010. p. 135-40.
291. Malhotra, N. The effect of tuberculosis on ovarian reserve among women undergoing IVF in India / N. Malhotra, V. Sharma, A. Bahadur, JB. Sharma, KK. Roy, S. Kumar // Int J Gynaecol Obstet. – 2012. – Vol.117, №1. – P.40–44. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.10.034.
292. Malhotra, N. Role of perifollicular Doppler blood flow in predicting cycle response in infertile women with genital tuberculosis undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection / N. Malhotra, A. Bahadur, N. Singh, M. Kalaivani, S. Mittal // J Hum Reprod Sci . - 2014.- №7.- P.19- 24
293. Mahajan, N. Insight into the diagnosis and management of subclinical genital tuberculosis in women with infertility / N. Mahajan, P. Naidu, S. D. Kaur // J Hum Reprod Sci. – 2016. – Vol.9, №3. – P.135–144. doi: 10.4103/0974-1208.192043
294. Martingano, D. Pelvic tuberculosis diagnosed during operative laparoscopy for suspected ovarian cancer / D. Martingano, K. Cagle-Colon, J. Chiaffarano, A. Marcus, D. Contreras // Case Rep Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.2018. – P.6452721. doi: 10.1155/2018/6452721
295. McGuirk, J. P. Wharton’s Jelly-Derived Mesenchymal Stromal Cells as a Promising Cellular Therapeutic Strategy for the Management of Graft-versus-Host Disease / J. P. McGuirk , J. R. Smith , C. L. Divine, M. Zuniga, M. L. Weiss // Pharmaceuticals. - 2015. – Vol.8. – P.196-220. doi:10.3390/ph8020196
296. Mendes, F.D. Therapy With Mesenchymal Stem Cells in Parkinson Disease: History and Perspectives / F.D. Mendes, PDC. Ribeiro, LF. Oliveira, DRM. de Paula, V. Capuano, TSF. de Assunção, VJD. da Silva // Neurologist. – 2018. – Vol.23, №4. – P.141-147. doi: 10.1097/NRL.000000000000188. Review

297. Mohammadzadeh, A. Evaluation of AD-MSC (adipose-derived mesenchymal stem cells) as a vehicle for IFN- $\beta$  delivery in experimental autoimmune encephalomyelitis / A. Mohammadzadeh, AA. Pourfathollah , S. Shahrokhi , A. Fallah , MT. Tahoori , A. Amari , M. Forouzandeh , M. Soleimani // *Clin Immunol.* – 2016. – Vol.169. – P.98-106. doi: 10.1016/j.clim.2016.06.015.
298. Mondal, S.K. A ten year clinicopathological study of female genital tuberculosis and impact on fertility / S.K. Mondal // *JNMA J Nepal Med Assoc.* – 2009. –Vol. 48, № 173. –P. 52-57
299. Mondal, S.K. Histopathologic Analysis of Female Genital Tuberculosis: A Fifteen-Year Retrospective Study of 110 Cases in Eastern India / S.K. Mondal // *Cilt/l/o/.* – 2013. №1 (29). - P.41-45 doi: 10.5146/tjpath.2013.01146
300. Moreno, I. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau, M. Gonzalez, D. Bau, F. Vilella, D. Ziegler, L. Resta, D. Valbuena, C. Simon // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol.218. – P.602.e1-602.e16.
301. Mukherjee, S. Blended Nanostructured Degradable Mesh with Endometrial Mesenchymal Stem Cells Promotes Tissue Integration and Anti-Inflammatory Response in Vivo for Pelvic Floor Application / S. Mukherjee, S. Darzi, A. Rosamilia, V. Kadam, Y. Truong, JA. Werkmeister, CE. Gargett // *Biomacromolecules.* – 2018. - Vol.20, №1. – P.454–468 doi: 10.1021/acs.biomac.8b01661
302. Mukerji, S. Difficulties in diagnosing tuberculosis of the cervix in a post menopausal woman: Case report and literature review / S. Mukerji, L. Moncur, B. Sanders, A. Currie, A. Watson, K. Leeman // *Australas Med J.* – 2013. – Vol.6, №7. – P.367–70.

303. Nacci, F. Tuberculosis and other infections in the anti-tumour necrosis factor-alpha (anti-TNF- $\alpha$ ) era / F. Nacci, M. Matucci-Cerinic // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2011. – Vol.25, №3. – P.375-388. doi: 10.1016/j.berh.2011.06.001..
304. Nagori, CB. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome /CB. Nagori // *J Hum Reprod Sci.* – 2011. – Vol.4, №1. – P.43-48. doi: 10.4103/0974-1208.82360.
305. Namani, S. Screening for genital tuberculosis in a limited resource country: case report / S. Namani, E. Qehaja-Buçaj, D. Namani // *BMC Infect Dis.* -2017. – Vol.17. – P.130. doi: 10.1186/s12879-017-2237-8
306. Nanjappa, V. Vulval tuberculosis - an unusual presentation of disseminated tuberculosis / V. Nanjappa, R. Suchismitha, H. Devaraj, M. Shah, A. Anan, S. Rahim, et al. // *J Assoc Physicians India.*- 2012.- №60.- P.49–52.
307. Neonakis, IK. Female genital tuberculosis: a review / IK. Neonakis, DA. Spandidos, E. Petinaki // *Scand J Infect Dis.* – 2011. - №43. - P.564–72.
308. Nicolay, NH. Radio-resistant mesenchymal stem cells: mechanisms of resistance and potential implications for the clinic / NH. Nicolay, R. Lopez Perez, R. Saffrich, PE. Huber // *Oncotarget.* -2015. – Vol.6, №23. –P.19366-19380.
309. Nicolay, NH. Mesenchymal stem cells – A new hope for radiotherapy-induced tissue damage? / NH. Nicolay, R. Lopez Perez, J. Debus, PE. Huber // *Cancer Lett.* – 2015. –Vol.366, №2. –P.133-140. doi: 10.1016/j.canlet.2015.06.012
310. Oner, G.Ovarian reserve markers in unexplained infertility patients treated with clomiphene citrate during intrauterine insemination / G. Oner, P. Ulug, F. Elmali // *Arch Med Sci.* – 2015. - Vol. 11, №6. – P.1250-1254.



311. Padberg, I. Association of extra-pulmonary tuberculosis with age, sex and season differs depending on the affected organ / I. Padberg, J. Bätzing-Feigenbaum, D. Sagebiel // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. –Vol.19,№6. –P.723-728.
312. Paine, SK. Multiplex PCR from Menstrual Blood: A Non-Invasive Cost-Effective Approach to Reduce Diagnostic Dilemma for Genital Tuberculosis / SK. Paine, A. Basu, RG. Choudhury, B. Bhattacharya, S. Chatterjee, C. Bhattacharya *Mol Diagn Ther.* – 2018. –Vol.22, №3. –P.391-396. doi: 10.1007/s40291-018-0322-3..
313. Parida, SK. Cellular therapy in tuberculosis / SK. Parida, R. Madansein, N. Singh, N. Padayatchi, I. Master, K. Naidu, A. Zumla, M. Maeurer // *Int J Infect Dis.* – 2015. – Vol.32. – P.32-38. doi: 10.1016/j.ijid.2015.01.016
314. Parker, A.M. Adipose-derived stem cells for the regeneration of damaged tissues / AM. Parker, AJ. Katz // *Expert Opin Biol Ther.* – 2006. –Vol.6, №6. –P.567-578
315. Paul, D. Mesenchymal stem cell: present challenges and prospective cellular cardiomyoplasty approaches for myocardial regeneration / D. Paul, SM. Samuel, N. Maulik // *Antioxid Redox Signal.* – 2009. – Vol.11, 8. – P.1841-1855. doi: 10.1089/ARS.2009.2455.
316. Perasso L. Systemic administration of mesenchymal stem cells increases neuron survival after global cerebral ischemia in vivo (2VO) / L. Perasso, CE. Cogo, D. Giunti, C. Gandolfo, P. Ruggeri, A. Uccelli, M. Balestrino // *Neural Plast.* - 2010. –Vol.2010. – P.534925. doi: 10.1155/2010/534925.
317. Perdhana, R. Patients with secondary amenorrhea due to tuberculosis endometritis towards the induced anti-tuberculosis drug category 1 / R. Perdhana, S. Sutrisno, Y. J. Sugiri, S. C. W. Baktiyani, A. Wiyasa // *Pan African Medical Journal.* - 2016. – Vol.24. – P.121 <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/24/121/full/>
318. Petrella, F. Airway fistula closure after stem-cell infusion / F. Petrella, L. Spaggiari, F. Acocella, M. Barberis, M. Bellomi, S. Brizzola, S. Donghi, G. Giardina,

R. Giordano, J. Guarize, L. Lazzari, T. Montemurro, R. Pastano, S. Rizzo, F. Toffalorio, A. Tosoni, M. Zanotti // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol.372, №1. – P.96-97. doi: 10.1056/NEJMc1411374

319. Piura, B. Peritoneal tuberculosis--an uncommon disease that may deceive the gynecologist / B. Piura, A. Rabinovich, E. Leron, I. Yanai-Inbar, M. Mazor // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2003. – Vol.110, №2. – P.230-234.

320. Pittenger, MF. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / MF. Pittenger, AM. Mackay, SC. Beck, RK. Jaiswal, R. Douglas, JD. Mosca, MA. Moorman, DW. Simonetti, S. Craig, DR. Marshak // *Science.* – 1999. – Vol.284, №5411. – P.143-147.

321. Practice Committee of the American Society for reproductive medicine, 2015.

322. Qin, D. Fluorescent nanoparticle-based indirect immunofluorescence microscopy for detection of *Mycobacterium tuberculosis* / D. Qin, X. He, K. Wang, XJ. Zhao, W. Tan, J. Chen // *J Biomed Biotechnol.* – 2007. – Vol.2007, №7. – P.89364. doi: 10.1155/2007/89364

323. Qureshi, RN. Female genital tuberculosis revisited / RN. Qureshi, S. Samad, R. Hamid, SF. Lakha // *J Pak Med Assoc.* – 2001. – Vol.51, №1. – P.16-18.

324. Revised American Society for Reproductive Medicine. Classification of endometriosis// *Fertil.Steril* – 1996. - 1997 67 (5) – P. 817-21

325. Radhika, A. G. Comparison of diagnostic accuracy of PCR and BACTEC with Lowenstein–Jensen culture and histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis in three subsets of gynaecological conditions / A.G. Radhika, S. Bhaskaran, N. Saran, S. Gupta, G. Radhakrishnan // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2016. – Vol.36, №7. – P.940-945. <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2016.1174829>

326. Rawat, KD. Expression profile of CXCL12 chemokine during M. tuberculosis infection with different therapeutic interventions in guinea pig / KD. Rawat, M. Chahar, N. Srivastava, UD. Gupta, M. Natrajan, VM. Katoch, K. Katoch, DS. Chauhan // *Indian J Tuberc.* – 2018. – Vol.65, №2. – P.152-158.
327. Reinders, ME. Human Bone Marrow- and Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stromal Cells are Immunosuppressive In vitro and in a Humanized Allograft Rejection Model / Reinders, ME Roemeling-van Rhijn M, Khairoun M, Korevaar SS, Liewers E, Leuning DG, Ijzermans JN, Betjes MG, Genever PG, van Kooten C, de Fijter HJ, Rabelink TJ, Baan CC, Weimar W, Roelofs H, Hoogduijn MJ, Reinders ME. *J Stem Cell Res Ther.* 2013 Nov 25;Suppl 6(1):20780 The role of mesenchymal stromal cells in chronic transplant rejection after solid organ transplantation. Reinders ME, Rabelink TJ, de Fijter JW. // *Curr Opin Organ Transplant.* – 2013. - Feb; 18 (1). - P.44-50. doi: 10.1097/MOT.0b013e32835c2939
328. Rajamaheshwari, N. Menouria due to congenital vesicovaginal fistula associated with complex genitourinary malformation / N. Rajamaheshwari, K. Seethalakshmi, L. Varghese // *Indian J Urol.* – 2009. – Vol.25, №4. – P.534-536. doi: 10.4103/0970-1591.5792
329. Rajaram, R. Mesenchymal stem cell therapy for advanced liver cirrhosis: A case report / B. Subramani, BJJ. Abdullah, S. Mahadeva // *JGH Open.* – 2017. – Vol.1, №4. – P.153-155.
330. Rajaram, S. Laparoscopy in the diagnosis of tuberculosis in chronic pelvic pain / S. Rajaram, P. Gupta, B. Gupta, IR. Kaur, N. Goel // *Int J Mycobacteriol.* – 2016. – Vol.5, №3. – P.318-323. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.06.016.
331. Rasmusson, I. Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells / I. Rasmusson, O. Ringdén, B. Sundberg, K. Le Blanc // *Transplantation.* – 2003. – Vol.76, №8. – P.1208-1213.

332. Ratsep, MT. Uterine natural killer cells: supervisors of vasculature construction in early decidua basalis / MT. Ratsep, AM. Felker, VR. Kay, L. Toluoso, AP. Hofmann, BA. Croy // *Reproduction*. - 2015. - Vol.149. - P.R91-R102.
333. Ramos Robles, B. Immunoendocrine abnormalities in the male reproductive system during experimental pulmonary tuberculosis / B. Ramos Robles, RA. Valdez, UJ. Hernández, B. Marquina Castillo, D. Mata Espinosa, J. Barrios Payan, R. Hernández Pando, MC. Romano // *Tuberculosis (Edinb)*. - 2018. - Vol.109. - P.109-116.
334. Sachan, R. Genital tuberculosis with variable presentation: A series of three cases / R. Sachan, ML. Patel, P. Gupta, AK. Verna // *BMJ Case Report*. - 2012. - Vol. 2012. - P. doi:10.1136/bcr-2012-006665
335. Sachan, R. Cervical tuberculosis masquerading as cancer cervix: a report of three cases / R. Sachan, P. Gupta, M. L. Patel, A. Verma; M. Maurya // *Indian J Tuberc*. - 2013. - Vol.60, №1. - P.46-49.
336. Sama, JN High proportion of extrapulmonary tuberculosis in a low prevalence setting: a retrospective cohort study / JN. Sama, N. Chida, RM. Polan, J. Nuzzo, K. Page, M. Shah // *Public Health*. - 2016. - Vol.138. - P.101-107. doi: 10.1016/j.puhe.2016.03.033.
337. Samanta, J. Gestational surrogacy in genital tuberculosis. / J Samanta, SK Goswami, GG Mukherjee, BN. Chakravarty // In Mukherjee GG, Tripathy SN, Tripathy SN, editors. *Genital Tuberculosis*. 1st ed. Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2010. - P. 141- 154
338. Sankar, MM. Usefulness of multiplex PCR in the diagnosis of genital tuberculosis in females with infertility / M. M. Sankar, P. Kumar, A. Munawwar, M. Kumar, J. Singh, A. Singh, D. Parashar, N. Malhotra, S. Duttgupta, S. Singh // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. - 2013. - Vol.32, №3. - P.399-405.

339. Santamaria, X. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study / X. Santamaria, S. Cabanillas, I. Cervelló, C. Arbona, F. Raga, J. Ferro, J. Palmero, J. Remohí, A. Pellicer, C. Simón // *Hum Reprod.* – 2016. – Vol.31. – P.1087–1096.
340. Saraswat, P. Detection of active female genital tuberculosis by molecular method / P. Saraswat, ML. Swarankar, A. Bhandari, RR. Soni // *Int J Pharma Bio Sci.* – 2010. – Vol.1. – P.B328–B334.
341. Schwab, KE. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium / KE. Schwab, CE. Gargett // *Hum Reprod.* – 2007. – Vol.22, №11. – P.2903-2911.
342. Scrimin, F. Tubercular endometritis visualized as endometrial micropolyps during hysteroscopic procedure / Scrimin F, Limone A, Wiesenfeld U, Guaschino S. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2010. – Vol.281, №6. – P.1079-1080.
343. Seshadri, L. Essentials of gynaecology; 2nd edition / Seshadri Lakshmi. - Wolters Kluwer, 2017. — 571 p.
344. Seshadri, S. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis / S. Seshadri, S. K. Sunkara // *Hum Reprod Update.* – 2014. – Vol.20, №3. – P.429-438.
345. Servais, S. Infusion of bone marrow derived multipotent mesenchymal stromal cells for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a multicenter prospective study / S. Servais, F. Baron, C. Lechanteur, L. Seidel, D. Selleslag, J. Maertens, E. Baudoux, P. Zachee, M. Van Gelder, L.Noens, T. Kerre, P. Lewalle, W. Schroyens, A. Ory, Y. Beguin // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9, №29. – P.20590–20604. doi: 10.18632/oncotarget.25020
346. Shah, H.U. Hysterosalpingography and ultrasonography findings of female genital tuberculosis / Shah Hardik Uresh Bhagya Sannananja, Akshay Dwarka Baheti,

Ashlesha Satish Udare, Padma Vikram Badhe // *Diagn Interv Radiol.* - 2015. - № 21. – P.10–15

347. Shrivastava, G. Genital tuberculosis: Comparative study of the diagnostic modalities / T. Bajpai, GS. Bhatambare, KB. Patel // *J Hum Reprod Sci.* – 2014. –Vol.7, №1. – P.30-33.

348. Si, Y. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: identification of a novel role in improving insulin sensitivity / Y. Si, Y. Zhao, H. Hao, J. Liu, Y. Guo, Y. Mu, et al. // *Diabetes.* – 2012. – Vol.61, №6. – P.1616–1625

349. Siems, H. Zur Wirkung des Follikulhormons auf die weibliche Genitaltuberculose / H. Siems // *Zbl. Gynak.* – 1954. – Vol.76. – P.1975-1981

350. Singh, N. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy / N. Singh, S. Mohanty, T. Seth, M. Shankar, S. Bhaskaran, S. Dharmendra // *J Hum Reprod Sci.* – 2014. – Vol.7, №2. – P. 93–98.

351. Skrahin A. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial / A. Skrahin, RK. Ahmed, G. Ferrara, L. Rane, T. Poiret, Y. Isaikina, A. Skrahina, A. Zumla, MJ. Maeurer // *Lancet Respir Med.* – 2014. – Vol.2. – P.108–122

352. Sughra, S. Investigation of the prevalence of female genital tract tuberculosis and its relation to female infertility: An observational analytical study / S. Shahzad // *Iran J Reprod Med.* – 2012. – Vol.10, №6. – P.581-588.

353. Sukhikh, G.T. Peculiarities of the inflammatory process in the reproductive organs of C57Bl/6 female mice with experimental tuberculosis / G. T. Sukhikh, S. I. Kayukova, I. V. Bocharova, A. E. Donnikov, L. N. Lepekha, O. V. Demikhova, E. V. Uvarova, Yu. S. Berezovskii, and T. G. Smirnova // *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny.* – 2015. - Vol.160, No.12. – P.754-758.

354. Sharma, J.B. Hysteroscopic findings in women with primary and secondary infertility due to genital tuberculosis / JB. Sharma, KK. Roy, M. Pushparaj, S. Kumar // *Int J Gynaecol Obstet.* - 2009. – Vol.104, №1. – P.49-52.
355. Sharma, JB. Laparoscopic findings in female genital tuberculosis / JB. Sharma, KK. Roy, M. Pushparaj, S. Kumar, N. Malhotra, S. Mittal // *Arch Gynecol Obstet.* – 2008. – Vol.278, №4. – P.359-364.
356. Sharma, JB. Hysterosalpingographic findings in infertile women with genital tuberculosis / JB. Sharma, M. Pushparaj, KK. Roy, Z. Neyaz, N. Gupta, SK. Jain, S. Mittal // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2008. – Vol.101, №2. – P.150-155. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.11.006
357. Sharma, JB. Genital tuberculosis: an important cause of Asherman's syndrome in India / JB. Sharma, KK. Roy, M. Pushparaj, N. Gupta, SK. Jain, N. Malhotra, S. Mittal // *Arch Gynecol Obstet.* – 2008. – Vol.277, №1. – P.37-41.
358. Sharma, J.B. Magnetic resonance imaging findings among women with tubercular tubo-ovarian masses / JB. Sharma, D. Karmakar, S. Hari, N. Singh, S. P. Singh, S. Kumar, KK. Roy // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* - 2011. – Vol.113. – P.76–80.
359. Sharma, J.B. Current diagnosis and management of female genital tuberculosis / J.B. Sharma // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* - 2015. - Vol.65, №6. – P.362–371
360. Sharma JB. Concomitant female genital tuberculosis and endometriosis / JB. Sharma, M. Goyal, S. Kumar, KK. Roy, E. Sharma, R. Arora // *Indian J Tuberc.* – 2017. – Vol.64, №3. – P.173-177.
361. Sharma, JB. Six months versus nine months anti-tuberculous therapy for female genital tuberculosis: a randomized controlled trial / JB. Sharma, N. Singh, S.

Dharmendra, UB. Singh, S. Kumar, et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. – Vol.203. – P.264–273.

362. Sharma, JB. Sharma's Kissing Fallopian Tubes Sign: A New Tubal Sign in Female Genital Tuberculosis / J.B. Sharma // J Obstet Gynaecol India. – 2017. – Vol.67, №3. – P.227-229.

363. Sharma, J.B. Effect of antitubercular treatment on ovarian function in female genital tuberculosis with infertility / JB. Sharma, J. Sneha, UB. Singh, S. Kumar, KK. Roy, N. Singh, S. Dharmendra // J Hum Reprod Sci. – 2016. – Vol.9, №3. – P.145-150.

364. Sharma, N. Primary Tuberculosis of Cervix: A Coincidental Finding / N. Sharma, A. S. Singh, Y. Khonglah, J. Mishra // J Reprod Infertil. – 2016. – Vol.17, №4. – P.247–249.

365. Sharma, N. Diagnostic Value of PCR in Genitourinary Tuberculosis / Narotam Sharma, Veena Sharma, Prem Raj Singh, Shivani Sailwal, Rajeev S. Kushwaha, Rajesh K. Singh, Satish C. Nautiyal, Pankaj Mishra, Tariq Masood, R. K. Singh // Ind J Clin Biochem. - 2013. - №. 28(3). – P.305–308 DOI 10.1007/s12291-012-0279-7

366. Shirazi, M. Tuberculosis endometritis presenting as a leiomyoma / M. Shirazi, F. Shahbazi, L. Pirzadeh, SR. Mohammadi, P. Ghaffari, T. Eftekhari // Int J Fertil Steril. – 2015. – Vol.8, №4. – P.481-484.

367. Shrivastava, G. Genital tuberculosis: Comparative study of the diagnostic modalities / G. Shrivastava, T. Bajpai, GS. Bhatambare, KB. Patel // J Hum Reprod Sci. - 2014. – Vol.7, №1. – P.30-33.

368. Simpson, WL. Jr. Hysterosalpingography: a reemerging study / WL. Jr Simpson, LG. Beitia, J. Mester // Radiographics. – 2006. – Vol.26, №2. – P.419-431.



369. Sinha, R.J. Autonephrectomy due to urogenital tuberculosis / R.J. Sinha, A. Jhanwar, V. Singh, K. Sharma, G. Prakash, CN. Mehrotra // *Asian J Urol.* – 2017. – Vol.4, №2. – P.135-136.
370. Singh, N. Genital tuberculosis: a leading cause for infertility in women seeking assisted conception in North India / N. Singh , G. Sumana , S. Mittal // *Arch Gynecol Obstet.* – 2008. – Vol.278, №4. – P.325-327.
371. Socolov, D. Comparison of the pain experienced by infertile women undergoing hysterosalpingo contrast sonography or radiographic hysterosalpingography / D. Socolov, I. Boian, L. Boicules // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 111, № 3. – P.256-259.
372. Socolov, R. The endoscopic management of uterine synechiae. A clinical study of 78 cases / R. Socolov, E. Anton, S. Butureanu, D. Socolov // *Chirurgia (Bucur).* – 2010. – Vol.105, №4. – P.515-518.
373. Subramani, E. NMR-based metabonomics for understanding the influence of dormant female genital tuberculosis on metabolism of the human endometrium / Subramani E., Jothiramajayam M., M. Dutta, D. Chakravorty, M. Joshi, S.Srivastava, A. Mukherjee, C. Datta Ray, B.N. Chakravarty, K. Chaudhury // *Human Reproduction.* - 2016. - Vol.0, No 0. - P.1-12.
374. Swedberg, B. Studies in experimental tuberculosis / B. Swedberg // *Act med. Scand.* – 1951. – Vol. 139, 254,120
375. Tamadon A, Mehrabani D, Zarezadeh Y, Rahmanifar F, Dianatpour M, Zare S. Caprine. Endometrial Mesenchymal Stromal Stem Cell: Multilineage Potential, Characterization, and Growth Kinetics in Breeding and Anestrous Stages. *Vet Med Int.*2017 (2017). Article ID 5052801, 7 pages. doi: 10.1155/2017/5052801
376. Tan, J. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial / J. Tan , W. Wu , X. Xu, L. Liao, F.

Zheng, S. Messinger, X. Sun, J. Chen, S. Yang, J. Cai, X. Gao, A. Pileggi, C. Ricordi // JAMA. – 2012. – Vol.307, №11. – P.1169-1177.

377. Thangappah, RB. Evaluating PCR, culture & histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis / RB. Thangappah, CN. Paramasivan, S. Narayanan // Indian J Med Res. – 2011. – Vol.134. – P.40–46.

378. Tiwari, P. Hypertrophic tuberculosis of vulva - a rare presentation of tuberculosis / P. Tiwari, DK. Pal, D. Moulik, MK. Choudhury // Indian J Tuberc. -2010. – Vol.57, №2. - P95-97.

379. Trohatou, O. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in regenerative medicine: Past, Present, and Future / O. Trohatou, MG. Roubelakis // Cell Reprogram. – 2017. – Vol.19, №4. – P.217-224.

380. Tripathy, SN. Infertility and pregnancy outcome in female genital tuberculosis / SN. Tripathy, SN. Tripathy // Int J Gynaecol Obstet. – 2002. – Vol.76, №2. – P.159-163.

381. Tobin, LM. Human mesenchymal stem cells suppress donor CD4+ T cell proliferation and reduce pathology in a humanized mouse model of acute graft-versus-host disease / LM. Tobin, ME. Healy, K. English, BP. Mahon // Clin Exp Immunol. – 2013. – Vol.172, №2. – P.333–348.

382. Torres-Espín, A. Immunosuppression of allogenic mesenchymal stem cells transplantation after spinal cord injury improves graft survival and beneficial / A. Torres-Espín; E. Redondo Castro; J. Hernández; X. Navarro // J Neurotrauma. – 2015. – Vol.32,№6. –P.367-380.

383. Toyoshima, A. Mesenchymal Stem Cell therapy for ischemic stroke / A. Toyoshima, T. Yasuhara, I. Date // Acta Med Okayama. – 2017. – Vol.71, №4. – P.263-268.

384. Tuckerman, E. Uterine natural killer cells in peri-implantation endometrium from women with repeated implantation failure after IVF / E. Tuckerman, N. Mariee, A. Prakash, TC. Li, S. Laird // *J Reprod Immunol.* – 2010. – Vol.87, №1-2. – P.60-66. doi: 10.1016/j.jri.2010.07.001.
385. Türkmen, IC. Female genital system tuberculosis: a retrospective clinicopathological study of 1,548 cases in Turkish women / IC Türkmen, N. Başüllü, C. Comunoğlu, P. Bağcı, O. Aydın, N. Comunoğlu, A. Gezer, Z. Calay, S. Ilvan // *Arch Gynecol Obstet.* - 2012. - №286. - P.379–384.
386. Ulusoy, AN. Peritoneal tuberculosis in premenopausal patients with elevated serum CA 125 / AN. Ulusoy, I. Karabicak, K. Dicle, M. Kefeli, M. Tosun, M. Cetinkaya, T. Alper, C. Ustun // *Arch Gynecol Obstet.* – 2010. – Vol.282, №6. – P.639-642. doi: 10.1007/s00404-009-1283-x.
387. Umoh, AV. Genital tuberculosis with secondary infertility—a case report of successful treatment and subsequent livebirth in Uyo / AV. Umoh, MA. Gabriel // *Niger J Med Med Sci.* - 2011. – Vol.2. – P.839–842.
388. User, İ. R. Pure ovarian tuberculosis as a surprising cause of adnexal mass in an adolescent / İ. R. User, S. Y. Diclehan, O. Feridun, C. Tanyel, I. Karnak // *Eur J Pediatr Surg.* – 2012. – Vol.22. – P.335–337.
389. Vacca, P. Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy / P. Vacca, L. Moretta, A. Moretta, MC. Mingari // *Trends Immunol.* – 2011. – Vol.32, №11. – P.517-523. doi: 10.1016/j.it.2011.06.013. Epub 2011 Aug 31
390. Vacca P. Natural killer cells in human pregnancy / P. Vacca, MC. Mingari, L. Moretta // *J Reprod Immunol.* – 2013. – Vol.97, №1. – P.14-19. doi: 10.1016/j.jri.2012.10.008. Review.

391. Varma, T. Tuberculosis of the female genital tract. *Global Library of Women's Medicine Glob. libr. women's med.*, (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10034
392. Verhoeve H.R. The capacity of hysterosalpingography and laparoscopy to predict natural conception / HR. Verhoeve, SF. Coppus, JW. van der Steeg, P. Steures, PG. Hompes, P. Bourdrez, PM. Bossuyt, F. van der Veen, BW. Mol; Collaborative Effort on the Clinical Evaluation in Reproductive Medicine // *Hum Reprod.* – 2011. – Vol.26, №1. – P.134-142. doi: 10.1093/humrep/deq263
393. Venkatesh, K. Mesenchymal Stem Cells as a Source of Dopaminergic Neurons: A Potential Cell Based Therapy for Parkinson's Disease / K. Venkatesh, D. Sen // *Curr Stem Cell Res Ther.* – 2017. – Vol.12, №4. – P.326-347. doi: 10.2174/1574888X12666161114122059. Review.
394. Walter, K. Cathepsin G in Experimental Tuberculosis: Relevance for Antibacterial Protection and Potential for Immunotherapy / K. Walter, K. Steinwede, S. Aly, T. Reinheckel, J. Bohling, UA. Maus, S. Ehlers // *J Immunol.* – 2015. – Vol.195, №7. – P.3325-3333.
395. Warembourg, S. Prevention and treatment of intra-uterine synechiae: Review of the literature / S. Warembourg, S. Huberlant, X. Garric, S. Leprince, R. de Tayrac, V. Letouzey // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2015. – Vol.44, №4. – P.366-379.
396. WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Available
397. Wilkinson, RJ. Host-directed therapies against tuberculosis / RJ. Wilkinson // *Lancet Respir Med.* – 2014. – Vol.2, №2. – P.85-87.
398. Wolff, EF. Demonstration of multipotent stem cells in the adult human endometrium by in vitro chondrogenesis / EF. Wolff, AB. Wolff, Du. Hongling, HS Taylor // *Reprod Sci.* – 2007. – Vol.14, №6. – P.524-533.

399. Wu, KC. Transplanting human umbilical cord mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel repairs cartilage of osteoarthritis in the mini pig model / KC. Wu, YH. Chang, HW. Liu, DC. Ding // *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* – 2019. – Vol.31, №1. – P.11-19.
400. Xiang-Rui, M. Transplantation of autologous mesenchymal stem cells for end-stage liver cirrhosis: a meta-analysis based on seven controlled trials / M. XR, YL. Tang, M. Xuan, Z. Chang, XY. Wang, XH. Liang // *Gastroenterol Res Pract.* – 2015. – Vol.2015. – P.908275.
401. Xiao, J. Mesenchymal Stem Cells and induced Pluripotent Stem Cells as therapies for multiple sclerosis / J. Xiao, R. Yang , S. Biswas , X. Qin, M. Zhang, W. Deng // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol.16. – P.9283-9302.
402. Zhang, X. Effect of sex, age, and race on the clinical presentation of tuberculosis: a 15-year population-based study / X. Zhang, AB. Andersen, T. Lillebaek, Z. Kamper-Jørgensen, VØ. Thomsen, K. Ladefoged, CF. Marrs, L. Zhang, Z. Yang // *Am J Trop Med Hyg.* – 2011. – Vol.85, №2. – P.285-290.
403. Yang, X. Endometrial mesenchymal stem/stromal cell modulation of T cell proliferation / X. Yang, M. Devianti, YH. Yang, YR. Ong, KS. Tan, S. Gurung, J. Tan, D. Zhu, R. Lim, CE. Gargett, J. Deane // *Reproduction.* - 2018 pii: REP-18-0266.R2. doi: 10.1530/REP-18-0266.
404. Yates, J. A. Red snappers and red herrings: pelvic tuberculosis causing elevated CA 125 and mimicking advanced ovarian cancer. A case report and literature review / J.A. Yates, O.A. Collis, T. Sueblinvong, T. K. Collis // *Hawaii J Med Public Health.* – 2017. – Vol.76, №8. – P.220–224.
405. Yue, J. Effect of antitubercular treatment on the pregnancy outcomes and prognoses of patients with genital tuberculosis / J. Yue , B. Zhang , M. Wang , J. Yao ,

Y. Zhou , D. Ma , L. Jin // Front Med. – 2018. <https://doi.org/10.1007/s11684-018-0615-2>

406. Zachoval, R. The incidence of subclinical forms of urogenital tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis / R. Zachoval, P. Nencka, M. Vasakova, E. Kopecka, V. Borovička, J. Wallenfels, P. Cermak // J Infect Public Health. – 2018. – Vol.11, №2. – P.243-245. doi: 10.1016/j.jiph.2017.07.005

407. Zhang, L. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on injured rat endometrium during its chronic phase / L. Zhang, Y. Li, CY. Guan, S. Tian, XD. Lv, JH. Li, X. Ma, HF. Xia // Stem Cell Res Ther. – 2018. – Vol.9, №1. – P.36.

408. Zhao, Y. Intrauterine transplantation of autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells followed by conception in a patient of severe intrauterine adhesions / Y. Zhao, A. Wang, X. Tang, M. Li, L. Yan, W. Shang, M. Gao // Open Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Vol. 3. – P.377-380.

409. Zhao J, Uterine infusion with bone marrow mesenchymal stem cells improves endometrium thickness in a rat model of thin endometrium / J. Zhao, Q. Zhang, Y. Wang, Y.Li // Reprod Sci. – 2015. – Vol.22. – P.181-188.

410. Zhixian, J. Biological effects and mechanisms of action of mesenchymal stem cell therapy in chronic obstructive pulmonary disease / Xinghua Pan, Kaihua Zhou, Hong Bi, Liyan Wang, Lu Yu and Qing Wang // Journal of International Medical Research. – 2015. – Vol.0, №0. – P.1-8

411. Zhu, Z. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells accelerate growth of VK2 vaginal epithelial cells through MicroRNAs in vitro / Z. Zhu , Y. Zhang , Y. Zhang , H. Zhang , W. Liu , N. Zhang , X. Zhang , G. Zhou , L. Wu , K. Hua , Ding // J Hum Reprod. – 2019. – Vol.34, №2. - P.248-260.

412. Zumla, A. Inflammation and tuberculosis: host-directed therapies / A. Zumla, M. Rao, SK. Parida, S. Keshavjee, G. Cassell, R. Wallis, R. Axelsson-Robertsson, M. Doherty, J. Andersson, M. Maeurer // J Intern Med. – 2015. – Vol.277, №4. – P.373-387