Journal of Biomedical Sciences
Research Article Peer-review, Open Access

Протеомный Профиль У Женщин С Бесплодием, Обусловленным Воспалительными Заболеваниями Малого Таза

Шарипова М. Ш [1]

Шукуров Ф. И.[2]

Резюме: Цель. Провести анализ протеомного профиля у женщин с бесплодием, вызванным воспалительными заболеваниями малого таза (ВЗМТ), с целью выявления новых диагностических и прогностических маркеров.

Материалы и методы. В исследование были включены 90 женщин репродуктивного возраста с подтвержденным диагнозом бесплодия, обусловленным ВЗМТ. Участницы были разделены на три группы в зависимости от клинической формы ВЗМТ: первая группа (n=30) включала женщин с острой формой ВЗМТ; вторая группа (n=30) состояла из женщин с подострой формой ВЗМТ; третья группа (n=30) включала женщин с хронической формой ВЗМТ. Контрольная группа (n=30) состояла из здоровых женщин с подтвержденной фертильностью и без ВЗМТ. Протеомный анализ проводился с использованием использованием двумерного гель-электрофореза (2D-GE) и масс-спектрометрии для идентификации специфических белков, связанных с воспалительными процессами и фиброзом. Для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение SPSS.

Результаты. Результаты показали, что женщины с хронической формой ВЗМТ имели наиболее выраженные изменения в протеомном профиле. У них были выявлены значительно повышенные уровни воспалительных маркеров (СРБ, IL-6, TNF-α) и белков, связанных с фиброзом (TGF-β, фибронектин), что свидетельствует о тяжести воспалительного процесса и его негативном влиянии на репродуктивную функцию. Корреляционный анализ подтвердил связь между уровнями этих маркеров и клиническими исходами, такими как вероятность успешной беременности.

Заключение. Полученные данные подтверждают значимость протеомного анализа как перспективного метода для диагностики и прогноза бесплодия, связанного с ВЗМТ. Выявленные маркеры могут быть использованы в клинической практике для оптимизации лечения, направленного на предотвращение фибротических изменений и улучшение репродуктивных исходов у пациенток. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку персонализированных терапевтических стратегий, основанных на специфических изменениях в протеоме.

Ключевые слова: бесплодие; ВЗМТ: протеомный анализ: С-реактивный белок: TNF-α; TGF-β; репродуктивная функция.

[1,2] Ташкентская медицинская академия

World of Medicine: Journal of Biomedical Sciences Vol .1 No.9 (2024)
https://wom.semanticjournals.org/index.php/biomed

Введение

Бесплодие, обусловленное воспалительными заболеваниями малого таза (ВЗМТ), представляет собой одну из наиболее сложных и распространенных проблем в репродуктивной медицине. ВЗМТ включают в себя широкий спектр инфекционно-воспалительных процессов, затрагивающих внутренние половые органы, такие как матка, фаллопиевы трубы и яичники. Эти заболевания часто приводят к серьезным последствиям, включая спаечный процесс, нарушение проходимости труб и изменения в структуре эндометрия, что в конечном итоге снижает шансы на успешное зачатие и вынашивание беременности [1,2].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что воспалительные заболевания малого таза являются одной из ведущих причин женского бесплодия во всем мире, особенно в развивающихся странах, где доступ к своевременной медицинской помощи может быть ограничен [3,4]. ВЗМТ, как правило, возникают вследствие восходящей инфекции, вызванной полимикробной флорой, включая такие патогены, как Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, и Mycoplasma genitalium [5,6]. В отсутствие своевременного и адекватного лечения эти инфекции могут приводить к хроническим воспалительным процессам, что, в свою очередь, ведет к стойким структурным изменениям в репродуктивных органах [7,8].

Диагностика и лечение бесплодия, связанного с ВЗМТ, представляют собой значительную проблему для клиницистов, поскольку клинические проявления могут быть разнообразными и часто малоспецифичными [9,10]. Традиционные методы диагностики, такие как ультразвуковое исследование и гистеросальпингография, несмотря на свою информативность, имеют свои ограничения, особенно в оценке функционального состояния репродуктивных органов и выявлении скрытых воспалительных процессов [11,12]. Например, ультразвуковое исследование позволяет визуализировать макроскопические изменения, но не всегда может выявить микроструктурные изменения, вызванные хроническим воспалением [13]. Гистеросальпингография, хотя и является золотым стандартом для оценки проходимости маточных труб, не предоставляет информации о функциональных аспектах воспалительного процесса [14,15]. В связи с этим возникает необходимость в поиске новых биомаркеров, которые могли бы более точно отражать патофизиологические изменения, связанные с ВЗМТ, и предсказывать репродуктивные исходы [16].

В последние годы протеомные маркеры привлекают все большее внимание как перспективный инструмент для диагностики и прогноза различных форм бесплодия, в том числе связанных с воспалительными заболеваниями [17,18]. Протеомика, исследующая полный набор белков (протеом) в организме, позволяет выявить специфические белки и пептиды, изменения в уровне которых могут служить индикаторами воспалительных процессов и нарушений в репродуктивной системе [19]. Эти маркеры не только расширяют наши знания о механизмах патогенеза бесплодия,

но и открывают новые возможности для разработки персонализированных терапевтических подходов, направленных на устранение специфических нарушений, выявленных в протеоме [20,21].

Кроме того, изучение протеомного профиля может способствовать ранней диагностике воспалительных заболеваний и их осложнений, что, в свою очередь, позволит минимизировать негативные последствия для репродуктивного здоровья женщин [22,23]. В контексте ВЗМТ, протеомные маркеры могут помочь не только в выявлении активных воспалительных процессов, но и в оценке их хронизации, что является критически важным для выбора оптимальной тактики лечения [24,25]. Например, повышенный уровень специфических воспалительных белков может указывать на необходимость более агрессивного вмешательства, в то время как изменения в экспрессии регенеративных маркеров могут свидетельствовать о начале процессов восстановления [26,27].

Несмотря на значительный прогресс в области протеомики, внедрение этих маркеров в клиническую практику пока остается ограниченным. Это связано с рядом технических и методологических сложностей, включая необходимость стандартизации методов анализа и интерпретации данных [28,29]. Тем не менее, перспективы использования протеомных маркеров в репродуктивной медицине чрезвычайно обширны, и дальнейшие исследования в этом направлении могут значительно улучшить результаты лечения бесплодия у женщин с ВЗМТ [30].

Цель исследования провести анализ протеомного профиля у женщин с бесплодием, вызванным воспалительными заболеваниями малого таза (ВЗМТ), с целью выявления новых диагностических и прогностических маркеров.

Материал и методы

Исследование проводилось в рамках проспективного когортного исследования, основной целью которого являлся детальный анализ протеомного профиля у женщин с бесплодием, обусловленным ВЗМТ. Исследование было нацелено на выявление потенциальных диагностических и прогностических маркеров, которые могут способствовать улучшению подходов к лечению и ведению бесплодием, связанным с воспалительными процессами в органах малого таза.

В исследование были включены 90 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет), которые имели подтвержденный диагноз бесплодия длительностью от одного до 3-х лет. Участие в исследовании подтверждалось на основании анамнестических данных и результатов обследования, выявляющих наличие воспалительных заболеваний малого таза, таких как хронический сальпингоофорит, эндометрит и другие формы ВЗМТ. Исключались пациентки, у которых были выявлены другие причины бесплодия, включая эндокринные и иммунологические факторы, а также пациентки с тяжелыми соматическими заболеваниями. Кроме того, женщины, проходившие гормональную терапию в течение последних шести месяцев, также исключались из исследования, чтобы минимизировать влияние медикаментов на результаты протеомного анализа.

Все участницы исследования были разделены на три группы в зависимости от клинической формы воспалительного процесса. Первая группа (n=30) включала женщин с острой формой ВЗМТ. Вторая группа (n=30) состояла из женщин с подострой формой ВЗМТ. Третья группа (n=30) включала женщин с хронической формой ВЗМТ. Контрольная группа (n=30) состояла из здоровых женщин с подтвержденной фертильностью и без ВЗМТ. Эти участницы служили эталонной группой для сравнения протеомного профиля с основными группами исследования. Все участницы прошли стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор подробного анамнеза, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, а также бактериологическое исследование для выявления инфекционных агентов. Эти методы позволяли подтвердить наличие и характер воспалительного процесса, а также

оценить состояние репродуктивных органов.

Для выполнения протеомного анализа были взяты пробы биологического материала, включая сыворотку крови и ткани эндометрия, полученные в ходе диагностических процедур. Протеомный анализ выполнялся с использованием двумерного гель-электрофореза (2D-GE) и масс-спектрометрии, что позволило детально изучить состав и количественные изменения белков в образцах. Идентифицированные белки сопоставлялись с доступными базами данных для определения их возможной роли в патогенезе бесплодия, связанного с ВЗМТ. Особое внимание уделялось белкам, связанным с воспалительными процессами, клеточным стрессом и фибротическими изменениями, поскольку они могли иметь ключевое значение для развития бесплодия у пациенток.

Собранные данные были обработаны с использованием современного статистического программного обеспечения SPSS версии 25.0. Для анализа данных использовались методы описательной статистики, включая расчет средних значений, стандартных отклонений и медиан. Для оценки различий между группами применялись t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни, в зависимости от нормальности распределения данных. Для всех статистических тестов уровень значимости был установлен на уровне $p<0,05$. Такой подход позволил выявить статистически значимые различия в протеомных профилях между различными группами пациенток.

Результаты

Средний возраст участниц исследования составлял 32,4 ± 4,8 года. Возраст пациенток в I группе варьировался от 20 до 42 лет, со средним значением 31,2 ± 5,1 года. Во II группе средний возраст пациенток составлял 33,1 ± 4,5 года, а возрастной диапазон колебался от 22 до 43 лет. В III группе возраст участниц был немного выше и составил в среднем 34,0 ± 4,3 года, с диапазоном от 23 до 45 лет. Контрольная группа, включающая женщин с подтвержденной фертильностью, имела средний возраст 31,7 ± 4,9 года.

Индекс массы тела (ИМТ) пациенток варьировался по группам. Средний ИМТ в I группе составил 24,6 ± 3,2 кг/м², во II группе — 25,1 ± 3,4 кг/м², а в III группе — 26,3 ± 3,6 кг/м². В контрольной группе средний ИМТ составил 23,8 ± 3,0 кг/м². Среди III группы было больше женщин с избыточной массой тела и ожирением, что может указывать на влияние хронического воспалительного процесса на метаболический статус.

По наличию сопутствующих соматических заболеваний участницы также различались. В I группе 26,7% пациенток имели соматические заболевания, такие как гипертония и заболевания мочевыводящих путей. Во II группе этот показатель составил 30%, а в III группе 36,7% женщин имели соматические заболевания, включая хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и метаболические нарушения. В контрольной группе только 16,7% участниц имели соматические заболевания, что было значительно ниже, чем в основных группах.

Менструальная функция у участниц исследования также варьировалась в зависимости от группы. В I группе 70% женщин имели регулярный менструальный цикл, в то время как 30% пациенток отмечали нерегулярные менструации, характеризующиеся нарушениями длительности и объема кровотечения. Во II группе регулярные менструации наблюдались у 76,7% женщин, а 23,3% пациенток имели различные нарушения цикла. В III группе нарушения менструального цикла были наиболее выраженными: только 53,3% женщин имели регулярные менструации, у остальных 46,7% отмечались аномальные маточные кровотечения, а также олигоменорея и аменорея. В контрольной группе 86,7% женщин имели регулярный менструальный цикл, и только 13,3% сообщили о нерегулярных менструациях.

Что касается репродуктивной функции, у пациенток I группы в анамнезе было в среднем 1,2 ± 0,8 беременностей, из которых 60% завершились искусственным прерыванием по медицинским

показаниям. У женщин II группы среднее количество беременностей составило 1,5 ± 0,9, и 53,3% из них завершились самопроизвольными абортами или преждевременными родами. В III группе среднее количество беременностей было выше — 1,8 ± 1,1, но 70% этих беременностей завершились самопроизвольным прерыванием или были внематочными. В контрольной группе среднее количество беременностей составило 1,4 ± 0,7, и 90% из них завершились родами без осложнений.

Пациентки I группы характеризовались выраженными клиническими симптомами, такими как интенсивные боли, лихорадка и признаки активного воспалительного процесса, выявленные при лабораторных и инструментальных методах исследования. У пациенток II группы были менее выраженные симптомы, с умеренными клиническими проявлениями воспалительного процесса. Эти женщины могли отмечать эпизодические боли и дискомфорт, однако острые проявления заболевания отсутствовали. У женщин III группы воспалительный процесс протекал длительно, с периодическими обострениями и ремиссиями. Хроническое воспаление сопровождалось развитием спаечных процессов и структурными изменениями в репродуктивных органах, что значительно усложняло лечение бесплодия.

Результаты бактериологического исследования выявило значительные различия в составе микробиоты между исследуемыми группами, что подтверждает наличие патогенетических факторов, влияющих на состояние репродуктивной системы женщин. В I группе (n=30) патогенные микроорганизмы были обнаружены у 40% пациенток. Наиболее часто встречались Escherichia coli (20%) и Staphylococcus aureus (15%), которые известны своей способностью вызывать воспалительные процессы в урогенитальном тракте. Обнаружение Gardnerella vaginalis (5%) указывает на возможное развитие бактериального вагиноза, что может негативно сказываться на репродуктивной функции. Во II группе (n=30) количество пациенток с патогенной микрофлорой увеличилось до 50%. Среди основных возбудителей были выделены Klebsiella pneumoniae (18%) и Enterococcus faecalis (12%), которые могут быть связаны с тяжелыми инфекционными процессами в органах малого таза. Наличие анаэробных бактерий, таких как Bacteroides spp. и Peptostreptococcus spp., у 20% женщин указывает на более глубокие воспалительные процессы, часто приводящие к хроническому течению заболеваний. Эти данные подтверждают необходимость более тщательной диагностики и агрессивной антибактериальной терапии для предотвращения осложнений. III группа (n=30) продемонстрировала наибольшее количество пациенток с патогенной микрофлорой — 66,7%, что значительно превышает показатели других групп. Высокая частота выявления анаэробных бактерий (25%) и смешанных инфекций, включающих Staphylococcus spp. и Streptococcus spp. (15%), указывает на наличие хронического воспалительного процесса с возможным формированием спаек и структурных изменений в репродуктивных органах. Дополнительным фактором риска служит выявление грибов рода Candida у 10% пациенток, что свидетельствует о дисбиотических изменениях и потенциальном развитии хронического вульвовагинального кандидоза. Только у 33,3% женщин микрофлора была в пределах нормы, что указывает на значительное нарушение микробного баланса у большинства пациенток в данной группе. В контрольной группе (n=30) патогенные микроорганизмы выявлялись значительно реже — только у 10% участниц, что существенно отличает эту группу от основных. У 90% женщин контрольной группы микробиота была представлена преимущественно лактобациллами, что свидетельствует о высоком уровне местного иммунного ответа и отсутствии хронического воспалительного процесса (см. рис. 1).

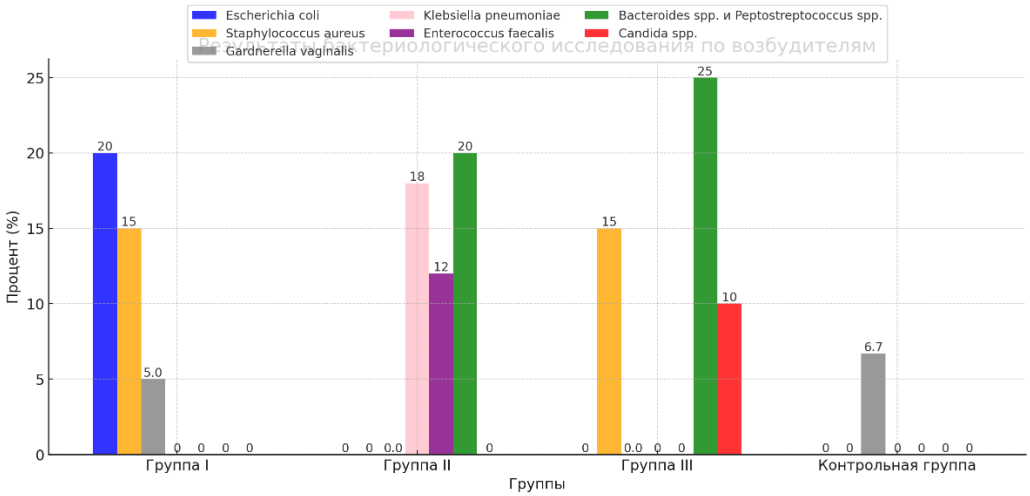

Рисунок 1.Структура и вид бактерий у обследованных женщин, в %

Таким образом, результаты бактериологического исследования демонстрируют значительную корреляцию между нарушением микробиоты и тяжестью клинических проявлений у женщин с различными формами репродуктивной патологии. Эти данные подчеркивают важность ранней диагностики и коррекции микробиоты у женщин с факторами риска для предотвращения осложнений, связанных с репродуктивной функцией.

Анализ протеомного профиля у женщин с бесплодием, обусловленным ВЗМТ, позволил выявить значительные различия в экспрессии белков между основными группами пациенток и контрольной группой, что свидетельствует о различиях в патофизиологических механизмах, связанных с разными формами воспалительного процесса. В I группе, состоящей из женщин с острой формой ВЗМТ, было выявлено значительное повышение уровня воспалительных маркеров. Средний уровень С-реактивного белка (СРБ) составил 10,8 ± 2,5 мг/л, что было значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$), где этот показатель был на уровне 2,1 ± 0,7 мг/л. Интерлейкин-6 (IL-6) также был значительно повышен в I группе, достигнув 25,6 ± 4,2 пг/мл, в то время как в контрольной группе его уровень составлял 4,3 ± 1,1 пг/мл ($p<0,01$). Уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) в I группе составил 18,9 ± 3,4 пг/мл, что также значительно превышало показатели контрольной группы (3,7 ± 0,9 пг/мл, $p<0,01$). Эти белки служат маркерами активного воспаления и свидетельствуют о том, что острое течение ВЗМТ сопровождается выраженной воспалительной реакцией, что может отрицательно влиять на репродуктивную функцию. Во II группе, где женщины страдали от подострой формы ВЗМТ, уровни воспалительных маркеров также были повышены, но в меньшей степени. Средний уровень СРБ составил 6,4 ± 1,8 мг/л ($p<0,05$ по сравнению с I группой), IL-6 – 14,8 ± 3,3 пг/мл ($p<0,05$ по сравнению с I группой), а TNF-α – 10,2 ± 2,6 пг/мл ($p<0,05$ по сравнению с I группой). В этой группе также было выявлено повышение уровней белков, связанных с регенерацией тканей. Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) достиг 45,7 ± 6,9 нг/мл, что было выше по сравнению с контрольной группой (30,4 ± 4,5 нг/мл, $p<0,01$). Инсулиноподобный фактор роста (IGF) был на уровне 27,8 ± 5,2 нг/мл, что также превышало показатели контрольной группы (19,2 ± 3,1 нг/мл, $p<0,01$). Эти результаты могут свидетельствовать о начавшихся процессах ремиссии, однако сохраняющаяся воспалительная активность всё ещё может быть причиной нарушений репродуктивной функции. III группа, включающая женщин с хронической формой ВЗМТ, показала наиболее выраженные и устойчивые изменения в протеомном профиле. Средний уровень СРБ составил 8,9 ± 2,1 мг/л, IL-6 – 20,3 ± 4,0 пг/мл, а TNF-α – 14,6 ± 2,9 пг/мл, что было значительно выше, чем в контрольной группе ($p<0,01$). В этой группе также было выявлено устойчивое повышение уровня белков, ассоциированных с фиброзными изменениями и нарушениями клеточной регуляции. Уровень фибронектина составил 232,6 ± 35,4 нг/мл, что значительно превышало показатели контрольной группы (142,3 ± 27,8 нг/мл, $p<0,01$). Уровень

различных форм коллагена также был выше, особенно коллагена I типа, который составил 134,8 ± 20,5 нг/мл в сравнении с контрольной группой (89,7 ± 15,3 нг/мл, p<0,01). Хроническое воспаление приводило к значительным изменениям в эндометриальной ткани, что проявлялось в виде повышенной экспрессии маркеров клеточного стресса и апоптоза, таких как каспаза-3 (на уровне 38,7 ± 6,1 пг/мл против 20,3 ± 3,9 пг/мл в контрольной группе, p<0,01) и белки семейства Bcl-2 (на уровне 29,5 ± 4,7 пг/мл против 15,2 ± 3,1 пг/мл в контрольной группе, p<0,01).

В таблице 1 представлены данные о показателях воспалительных маркеров и белков, связанных с клеточным стрессом и фиброзом, в различных группах женщин с ВЗМТ и в контрольной группе.

Таблица 1. Показатели воспалительных маркеров и белков, связанных с клеточным стрессом и фиброзом, у женщин с различными формами ВЗМТ и контрольной группы, M±m

Показатель	I группа, n=30)	II группа, n=30)	III группа, n=30)	Контрольная группа (n=30)
CRP, мг/л	10,8 ± 2,5	6,4 ± 1,8	8,9 ± 2,1	2,1 ± 0,7
IL-6, пг/мл	25,6 ± 4,2	14,8 ± 3,3	20,3 ± 4,0	4,3 ± 1,1
TNF-α, пг/мл	18,9 ± 3,4	10,2 ± 2,6	14,6 ± 2,9	3,7 ± 0,9
TGF-β, нг/мл	-	45,7 ± 6,9	-	30,4 ± 4,5
IGF, нг/мл	-	27,8 ± 5,2	-	19,2 ± 3,1
Фибронектин, нг/мл	-	-	232,6 ± 35,4	142,3 ± 27,8
Каспаза-3, пг/мл	-	-	38,7 ± 6,1	20,3 ± 3,9
Bcl-2, пг/мл	-	-	29,5 ± 4,7	15,2 ± 3,1

Примечание: Значимые различия показателей между контрольной группой и основными группами отмечены на уровне значимости p<0,01 или p<0,05.

Контрольная группа, состоящая из женщин с нормальной фертильностью и без ВЗМТ, продемонстрировала стабильный протеомный профиль. Уровень воспалительных маркеров и маркеров клеточного стресса был значительно ниже по сравнению с основными группами (p<0,01), что подтверждает нормальное функционирование репродуктивной системы.

Корреляционный анализ выявил значимые связи между уровнями воспалительных маркеров и клиническими проявлениями воспалительных заболеваний малого таза (ВЗМТ), что имеет важное значение для понимания патогенеза и прогноза бесплодия у этих пациенток. В частности, обнаружена сильная положительная корреляция между уровнями С-реактивного белка (СРБ) и TNF-α с тяжестью клинических проявлений ВЗМТ, что свидетельствует о том, что более высокие уровни этих маркеров ассоциируются с более выраженной симптоматикой воспаления (r=0,68 и r=0,71 соответственно, p<0,01). Это указывает на то, что СРБ и TNF-α могут служить не только маркерами воспалительного процесса, но и предсказывать его тяжесть, что может быть полезным для выбора тактики лечения и мониторинга эффективности терапии. Такая корреляция особенно важна в контексте острого воспаления, где высокая концентрация этих маркеров может указывать на необходимость более агрессивного лечения для предотвращения перехода заболевания в хроническую форму и минимизации рисков для репродуктивной функции. В условиях клинической практики использование этих показателей в качестве биомаркеров может способствовать более точной стратификации пациенток по степени риска и помочь в принятии решений о целесообразности инвазивных или консервативных методов лечения.

Кроме того, отрицательная корреляция, обнаруженная между уровнями TGF-β и шансами на успешную беременность у женщин с подострой и хронической формами ВЗМТ (r=-0,56, p<0,05), подчеркивает роль этого маркера в прогнозировании репродуктивных исходов (см.рис.2).

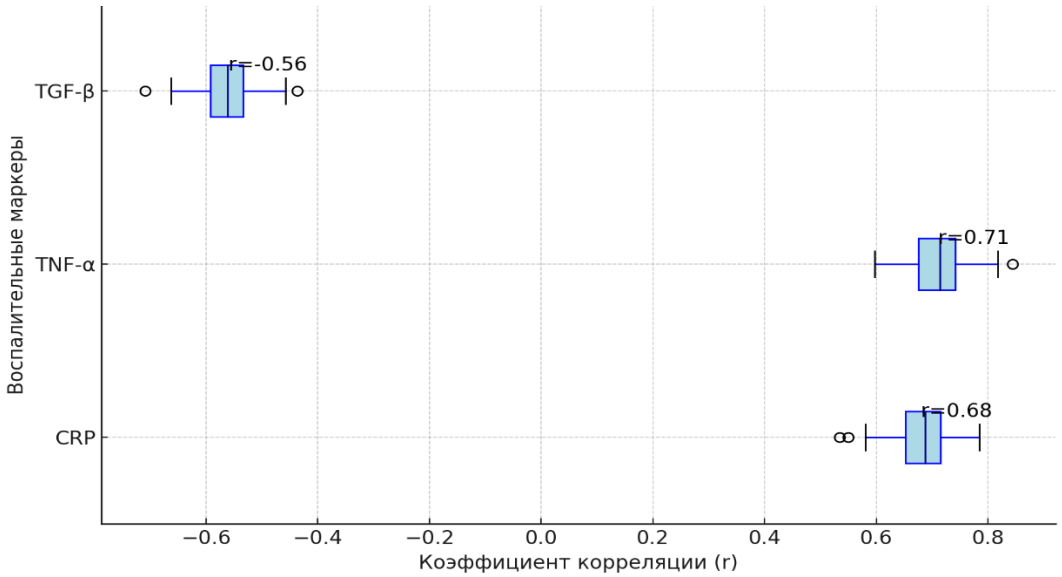

Рисунок 2. Корреляция между уровнями воспалительных маркеров и клиническими исходами у пациенток с воспалительными заболеваниями малого таза

Повышенные уровни TGF-β могут свидетельствовать о продолжающихся процессах фиброза и ремоделирования тканей, которые негативно сказываются на способности к зачатию. Это особенно актуально для женщин с хронической формой ВЗМТ, у которых фибротические изменения могут привести к структурным нарушениям в органах репродуктивной системы, что существенно снижает вероятность успешного наступления и вынашивания беременности.

Эти данные свидетельствуют о важности учета специфических протеомных изменений при диагностике и лечении бесплодия у женщин с различными формами ВЗМТ. Применение протеомного анализа в клинической практике может помочь выявить пациенток с высоким риском неблагоприятных репродуктивных исходов и позволить разработать индивидуализированные терапевтические подходы. Например, у женщин с высоким уровнем TGF-β можно рассмотреть необходимость раннего вмешательства, направленного на предотвращение или уменьшение фибротических процессов, что может улучшить шансы на успешную беременность. Таким образом, корреляционные связи, выявленные в этом исследовании, подчеркивают значимость протеомных маркеров как инструментов для диагностики, прогноза и персонализации лечения бесплодия, связанного с воспалительными заболеваниями малого таза. Эти результаты открывают новые перспективы для разработки более точных диагностических критериев и эффективных терапевтических подходов, направленных на улучшение репродуктивных исходов у таких пациенток.

Таким образом, результаты протеомного анализа указывают на необходимость дифференцированного подхода к диагностике и лечению бесплодия у женщин с различными формами ВЗМТ, учитывая специфические изменения в протеоме, выявленные в данном исследовании. Выявленные корреляции между маркерами воспаления и клиническими исходами подтверждают важность мониторинга этих показателей для улучшения репродуктивных исходов.

Обсуждение

В данном исследовании были выявлены значительные различия в клинических и лабораторных показателях у женщин с воспалительными заболеваниями малого таза (ВЗМТ) различной формы, что подчеркивает важность дифференцированного подхода к диагностике и лечению этих состояний. Одним из ключевых выводов является выявление сильной положительной корреляции между уровнями С-реактивного белка (СРБ) и TNF-α с тяжестью клинических проявлений ВЗМТ. Это указывает на то, что данные маркеры могут быть использованы не только для диагностики

воспалительного процесса, но и для прогнозирования его тяжести, что имеет важное значение для выбора оптимальной тактики лечения и мониторинга его эффективности.

Наши результаты согласуются с данными предыдущих исследований, в которых также отмечалась связь между повышенными уровнями СРБ и TNF-α и активностью воспалительного процесса. Высокие концентрации этих маркеров у пациенток с острой формой ВЗМТ подтверждают необходимость агрессивной противовоспалительной терапии, направленной на предотвращение перехода заболевания в хроническую форму и минимизацию рисков для репродуктивной функции. Это особенно важно, поскольку хроническое воспаление, как показали наши данные, сопровождается устойчивыми изменениями в эндометриальной ткани, такими как повышенная экспрессия маркеров клеточного стресса и апоптоза, включая каспазу-3 и белки семейства Bcl-2. Эти изменения могут способствовать развитию фиброзных процессов, что негативно влияет на способность к зачатию и вынашиванию беременности.

Интересным результатом стало обнаружение отрицательной корреляции между уровнями TGF-β и шансами на успешную беременность у женщин с подострой и хронической формами ВЗМТ. Это подтверждает гипотезу о том, что TGF-β играет ключевую роль в развитии фиброзных изменений, которые могут препятствовать нормальному функционированию репродуктивной системы. Повышенные уровни TGF-β могут свидетельствовать о продолжающихся процессах фиброза и ремоделирования тканей, что особенно актуально для женщин с хронической формой ВЗМТ.

Кроме того, результаты бактериологического исследования подтвердили наличие значительных различий в составе микробиоты у пациенток с различными формами ВЗМТ. Высокая частота выявления анаэробных бактерий и смешанных инфекций у женщин с хроническим воспалением свидетельствует о необходимости более тщательной диагностики и агрессивной антибактериальной терапии для предотвращения осложнений, связанных с репродуктивной функцией. Эти данные также подчеркивают важность мониторинга микробиоты для оценки тяжести воспалительного процесса и его хронизации.

Полученные результаты свидетельствуют о важности использования протеомного анализа в клинической практике для стратификации риска и персонализации лечения пациенток с ВЗМТ. Выявление специфических изменений в экспрессии белков, связанных с клеточным стрессом, апоптозом и фиброзом, может способствовать разработке индивидуализированных терапевтических подходов, направленных на улучшение репродуктивных исходов. Например, у женщин с высоким уровнем TGF-β может быть целесообразным проведение раннего вмешательства для предотвращения или уменьшения фиброзных процессов.

В заключение, результаты нашего исследования подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению бесплодия у женщин с ВЗМТ. Внедрение протеомного анализа и мониторинг воспалительных маркеров могут существенно улучшить точность диагностики и повысить эффективность терапии, направленной на сохранение и восстановление репродуктивной функции у пациенток с воспалительными заболеваниями малого таза.

Заключение

Исследование выявило значительные различия в протеомных профилях женщин с бесплодием, обусловленным ВЗМТ. Повышенные уровни воспалительных маркеров (СРБ, IL-6, TNF-α) и белков, связанных с фиброзом (TGF-β, фибронектин), особенно у пациенток с хронической формой ВЗМТ, свидетельствуют о тяжести воспалительного процесса и его негативном влиянии на репродуктивную функцию. Обнаруженные корреляции подтверждают потенциал этих маркеров как диагностических и прогностических индикаторов, что открывает возможности для их применения в клинической практике для оптимизации лечения бесплодия у женщин с ВЗМТ. На основании полученных данных можно сделать вывод о необходимости разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию воспалительного процесса и

предотвращение фибротических изменений. Протеомный анализ показал свою высокую эффективность как метод, позволяющий глубже понять патогенез бесплодия, связанного с воспалительными заболеваниями малого таза, и выявить новые целевые молекулы для терапии. Дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать созданию более персонализированных подходов к лечению таких пациенток, что, в свою очередь, улучшит их шансы на успешное восстановление репродуктивной функции.

Список литературы

1. Сайфетдинова Ю. Ф., Тюрина Н. А. Причины женского бесплодия //Огарёв-Online. – 2014. – №. 12 (26). – С. 5.
2. Прокопец В. И., Стрижак Д. А. Женское бесплодие воспалительного генеза //Молодой ученый. – 2016. – №. 22-1. – С. 31-34.
3. Куц Е. Е. и др. Женское бесплодие //Forcipe. – 2021. – Т. 4. – №. S1. – С. 107-107.
4. Семенова Е. В., Кириллов Н. А. Этиология женского бесплодия //Современные проблемы медицины и естественных наук. – 2018. – С. 79-83.
5. Рудакова Е. Б., Замаховская Л. Ю. Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела половых путей //Лечащий врач. – 2015. – №. 12. – С. 12-12.
6. Рахметова М. Р. и др. Особенности диагностики и лечения эндокринного бесплодия //Academic research in educational sciences. – 2022. – Т. 3. – №. 4. – С. 722-728.
7. Краснов Н. В., Лютвинский Я. И., Подольская Е. П. Масс-спектрометрия с мягкими методами ионизации в протеомном анализе (обзор) //Научное приборостроение. – 2010. – Т. 20. – №. 4. – С. 5-20.
8. Сазонова Н. Г. и др. Методики протеомного анализа и их роль в диагностике акушерской и гинекологической патологии //Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – №. 1. – С. 69-82.
9. Прокопенко В. М. Применение протеомного анализа в акушерстве (первые результаты исследований) //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – №. 1. – С. 28-32.
10. Комличенко Э. В. и др. Современные методы исследования в гинекологии //Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – №. 1. – С. 35-39.
11. Драпкина Ю. С. и др. Применение омиксных технологий в решении проблем репродуктивной медицины //Акушерство и гинекология. – 2018. – №. 9. – С. 24-32.
12. Аганезова Н. В., Аганезов С. С., Гогичашвили К. Э. Характеристики экспрессии протеомных маркеров у женщин с «тонким» эндометрием и их значение для терапевтических эффектов использования препаратов эстрадиола //Гинекология. – 2024. – Т. 26. – №. 1. – С. 35-44.
13. Шукуров, Ф.И., и др. Оценка эффективности применения препарата «Белара» в адъювантной терапии синдрома поликистозных яичников после эндохирургического лечения. Экспериментальная и клиническая фармакология 85.8 (2022): 14-16.
14. Жданова А. А. и др. Протеомный анализ NK-клеток //Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – №. спецвыпуск. – С. 107-108.
15. Страшникова Н. С. и др. Возможности применения протеомного анализа в инфектологии //Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18. – №. 2. – С. 248-261.
16. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. Am Fam Physician. 2019 Sep 15; 100(6):357-364.

17. Hunt S, Vollenhoven B. Pelvic inflammatory disease and infertility. Aust J Gen Pract. 2023 Apr; 52(4):215-218. doi: 10.31128/AJGP-09-22-6576.
18. Jennings LK, Krywko DM. Pelvic Inflammatory Disease. 2023 Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.
19. Darville T. Pelvic Inflammatory Disease Due to Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis: Immune Evasion Mechanisms and Pathogenic Disease Pathways. J Infect Dis. 2021 Aug 16;224(12 Suppl 2) doi: 10.1093/infdis/jiab031.
20. Ghahiri A, Malekzadeh B, Tehrani HG. Comparing the Frequency of Endometritis in Unexplained Infertility and Anovulatory Infertility. Adv Biomed Res. 2017 Nov 30;6:151. doi: 10.4103/2277-9175.219416.
21. Kim MS, et al. A draft map of the human proteome. Nature. 2014 May 29;509(7502):575-81. doi: 10.1038/nature13302.
22. Dvořan M, Vodička J, Dostál J, Hajdůch M, Džubák P, Pešková M, Pilka R. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. Ceska Gynekol. 2018 Fall;83(4):291-298. English.
23. Oh JW, Kim SK, Cho KC, Kim MS, Suh CS, Lee JR, Kim KP. Proteomic analysis of human follicular fluid in poor ovarian responders during in vitro fertilization. Proteomics. 2017 Mar;17(6). doi: 10.1002/pmic.201600333.
24. Zakerkish F, Brännström M, Carlsohn E, Sihlbom C, van der Post S, Thoroddsen A. Proteomic analysis of follicular fluid during human ovulation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 Jul;99(7):917-924. doi: 10.1111/aogs.13805.
25. Wu RF, Yang HM, Zhou WD, Zhang LR, Bai JB, Lin DC, Ng TW, Dai SJ, Chen QH, Chen QX. Effect of interleukin-1β and lipoxin A4 in human endometriotic stromal cells: Proteomic analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2017 Feb;43(2):308-319. doi: 10.1111/jog.13201.
26. Li Q, et al. Large-scale analysis of de novo mutations identifies risk genes for female infertility characterized by oocyte and early embryo defects. Genome Biol. 2023 Apr 6;24(1):68. doi: 10.1186/s13059-023-02894-0.
27. Wojsiat J, Korczyński J, Borowiecka M, Żbikowska HM. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017 May 9;71(0):359-366. doi: 10.5604/01.3001.0010.3820.
28. Pirtea P, de Ziegler D, Ayoubi JM. Uterine infertility, the last frontier. Fertil Steril. 2022 Sep;118(3):463-464. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.06.032.
29. Santamaria X, Simón C. Endometrial Factor in Unexplained Infertility and Recurrent Implantation Failure. Semin Reprod Med. 2021 Nov;39(5-06):227-232. doi: 10.1055/s-0041-1735199.
30. Elter K, Oral E. Surgical treatment before assisted reproductive technologies. Semin Reprod Med. 2014 Jul;32(4):253-61. doi: 10.1055/s-0034-1375177.