

- of breast cancer diagnostics. *Biomedicinskaya himiya*. 2014; 60(2): 141—60. (in Russian)
10. Bardou V.J., Arpino G., Elledge R.M., Osborne C.K., Clark G.M. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in 2 large breast cancer databases. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21: 1973—9.
 11. Cheang M.C., Martin M., Nielsen T.O., Prat A., Voduc D., Rodriguez-Lescure A. et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist*. 2015; 20: 474—82.
 12. Chlebowski R.T., Manson J.E., Anderson G.L., Cauley J.A., Aragaki A.K., Stefanick M.L. et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013; 105: 526—35.
 13. Füzéry A.K., Levin J., Chan M.M., Chan D.W. Translation of proteomic biomarkers into FDA approved cancer diagnostics: issues and challenges. *Clinical Proteomics*. 2013; 10(1): 13—5.
 14. Sawyers C.L. The cancer biomarker problem. *Nature*. 2008. 452(7187): 548—52.
 15. Hughes A.K., Cichacz Z., Scheck A., Stephen W.C., Johnston S.A., Stafford P. Immunosignaturing can detect products from molecular markers in brain cancer. *PLoS One*. 2012; 7(7): 1—7.
 16. Liping D., Ningjing L., Mei L., Zhang J.Y. Autoantibodies to tumor-associated antigens as biomarkers in human hepatocellular carcinoma (HCC). *Experimental Hematology & Oncology*. 2013; 2(15): 3—7.
 17. Zhang J.Y., Casiano C.A., Peng X.X., Koziol J.A., Chan E.K., Tan E.M. Enhancement of antibody detection in cancer using panel of recombinant tumor-associated antigens. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention Journal*. 2003; 12(2): 136—43.
 18. Sykes K.F., Legutki J.B., Stafford P. Immunosignaturing: a critical review. *Trends in Biotechnology*. 2013; 31(1): 45—51.
 19. Zaenker P., Ziman M.R. Serologic autoantibodies as diagnostic cancer biomarkers — a review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention Journal*. 2013; 22(12): 2161—81.
 20. Legutki J.B., Zhao Z.G., Greving M., Woodbury N., Johnston S.A., Stafford P. Scalable high-density peptide arrays for comprehensive health monitoring. *Nature Communications*. 2014; 5: 4785.
 21. Kukreja M., Johnston S.A., Stafford P. Comparative study of classification algorithms for immunosignaturing data. *BMC Bioinformatics*. 2012; 13(139): 2—15.
 22. Legutki J.B., Magee D.M., Stafford P., Johnston S.A. A general method for characterization of humoral immunity induced by a vaccine or infection. *Vaccine*. 2010; 28(28): 4529—37.
 23. Restrepo L., Stafford P., Magee D.M., Johnston S.A. Application of immunosignatures to the assessment of Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 2011; 70(2): 286—95.
 24. Steinhoff C., Vingron M. Normalization and quantification of differential expression in gene expression microarrays. *Briefings in Bioinformatics*. 2006; 7(2): 166—77.
 25. Lacombe J., Mangé A., Solassol J. Use of autoantibodies to detect the onset of breast cancer. *Journal of Immunology Research*. 2014; 8.
 26. Brown J.R., Stafford P., Johnston S.A., Dinu V. Statistical methods for analyzing immunosignatures. *BMC Bioinformatics*. 2011; 12(349): 2—15.
 27. Simon R., Lam A.P., Li M.C., Ngan M., Menenzes S., Zhao Y. Analysis of gene expression data using BRB-Array Tools. *Cancer Informatics*. 2007; 2: 11—7.
 28. Podlesnykh S.V., Kolosova E.A., Shcherbakov D.N., Shajdurov A.A., Anisimov D.S., Ryazanov M.A. et al. Interaction of serum antibodies from breast cancer patients with synthetic peptides. *Bulleten' experimental'noy biologii i meditsiny*. 2016; 161(6): 775—9. (in Russian)

Поступила 30.04.17

Принята к печати 16.05.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 618.145-002.1-076.5-078.33

Агарков Н.М.¹, Макконен К.Ф.², Аксёнов В.В.¹, Яковлев А.П.¹, Луценко В.Д.²

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ЭНДОМЕТРИТА

¹ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», 305040, Курск, Российская Федерация;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, Белгород, Российская Федерация

Острый эндометрит (ОЭ) — наиболее распространённая патология среди женщин репродуктивного возраста. В его развитии ведущая роль принадлежит иммунной системе, однако сведения о наиболее информативных параметрах клеточного иммунитета отсутствуют. Цель исследования — совершенствование диагностики ОЭ посредством иммунологического метода с объективной оценкой диагностической ценности показателей системного клеточного иммунитета. Показатели клеточного иммунитета изучены у 78 больных послеродовым ОЭ и 54 практически здоровых женщин методом проточной цитометрии с последующим расчетом для каждого показателя информативности и дезинтеграции, объективизирующих отбор диагностически значимых параметров. Показано, что для полноценной диагностики ОЭ достаточно определять абсолютное и относительное содержание Т-хелперов и натуральных киллеров, обладающих высокой величиной информативности и дезинтеграции. Это позволяет сократить количество исследуемых параметров системного клеточного иммунитета и финансовые расходы на диагностику ОЭ.

Ключевые слова: острый эндометрит; клеточный иммунитет; метод проточной цитометрии.

Для корреспонденции: Агарков Николай Михайлович, д-р мед. наук, проф. каф. биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета; e-mail: vitalaxen@mail.ru

Для цитирования: Агарков Н.М., Макконен К.Ф., Аксёнов В.В., Яковлев А.П., Луценко В.Д. Использование метода проточной цитометрии и диагностически значимых показателей системного клеточного иммунитета для диагностики острого эндометрита. Клиническая лабораторная диагностика 2017; 62(9): 563-567. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-563-567>

Agarkov N.M.¹, Makkonen K.F.², Aksenov V.V.¹, Yakovlev A.P.¹, Lutsenko V.D.²

THE APPLICATION OF FLOW CYTOMETRY TECHNIQUE AND DIAGNOSTICALLY SIGNIFICANT INDICES OF SYSTEMIC CELLULAR IMMUNITY FOR DIAGNOSTIC OF ACUTE ENDOMETRITIS

¹The Southern-Western state university, 305040 Kursk, Russia

²The Belgorodskii state national research university, 308015 Belgorod, Russia

The acute endometritis is a the most widespread pathology among women of reproductive age. The immune system plays a leading role in its development. However, there is no data concerning the most informative parameters of cell immunity. The purpose of study is to enhance diagnostic of acute endometritis using immunologic technique with objective evaluation of diagnostic value of indices of systemic cell immunity. The indices of cell immunity are analyzed on sampling of 78 patients with postnatal acute endometritis and 54 healthy women. The technique of flow cytometry was applied with subsequent calculation of index of informativeness and disintegration objectifying selection of diagnostically significant parameters. It is demonstrated that full-fledged diagnostic of acute endometritis requires detection of absolute and relative content of T-helpers and natural killers having high value of informativeness and disintegration. Hence an opportunity to reduce number of analyzed parameters of systemic cell immunity and financial costs of diagnostic of acute endometritis.

Key words: acute endometritis; cell immunity; technique of flow cytometry

For citation: Agarkov N.M., Makkonen K.F., Aksenov V.V., Yakovlev A.P., Lutsenko V.D. The application of flow cytometry technique and diagnostically significant indices of systemic cellular immunity for diagnostic of acute endometritis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (9): 563-567. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-563-567>

For correspondence: Agarkov N.M., doctor of medical sciences, professor of the chair of biomedical engineering. e-mail: vitaxen@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 28.04.2017
Accepted 11.05.2017

В общей популяции женщин репродуктивного возраста отмечен повсеместный рост частоты острого эндометрита (ОЭ) [3]. Кроме того, не наблюдают уменьшения распространённости ОЭ после родов, аборт и особенно после операций кесарева сечения, несмотря на проводимые в этом направлении многочисленные исследования. Частота послеродового эндометрита в популяции составляет 3—8%, при патологических родах — 10—20%, а у женщин с высоким инфекционным риском — 13,3—54,3% [6]. Тревогу вызывает и то, что наряду с увеличением числа пациенток с острыми воспалительными заболеваниями женских половых органов происходит их рост среди молодого контингента [5, 12]. Одна из причин этого — несовершенство используемых диагностических тестов и методов. Улучшить качество диагностики и повысить уровень раннего выявления ОЭ позволяет, по мнению различных исследователей [1, 10, 13], иммунологический метод, предусматривающий изучение иммунограмм при данной патологии, поскольку ОЭ сопровождается существенными нарушениями в иммунной системе женщин.

В развитии ОЭ ключевая роль принадлежит клеточному звену иммунитета на системном уровне [3, 8, 9]. Однако используемые для диагностики ОЭ показатели системного клеточного иммунитета врачи и исследователи выбирают субъективно, без оценки информативности каждого из компонентов иммунной системы. Кроме того, отсутствуют сведения о степени дезинтеграции параметров клеточного иммунитета при ОЭ. Это обуславливает актуальность оценки диагностической значимости показателей системного клеточного иммунитета для полноценной лабораторной диагностики ОЭ.

Цель исследования — совершенствование диагностики ОЭ посредством иммунологического метода с объективной оценкой диагностической ценности показателей системного клеточного иммунитета.

Материал и методы. В клинических условиях под наблюдением находились 78 больных послеродовым ОЭ (основная группа) и 54 практически здоровых женщин (контрольная группа) Сравниваемые группы сопоставимы по возрасту, становлению менструальной функции, социальному статусу. Диагноз послеродового эндометрита подтверждали результатами клинического, лабораторного, гистологического и ультразвукового исследований аппаратом «ACUSON Computed Sonography 128/хр» (США). В периферической крови определяли содержание иммунокомпетентных клеток методом проточной цитометрии на цитофлюорометре «Cytomics FC 500» («Becton Dickinson», США) с помощью наборов моноклональных антител «Invitrogen Corporation Mouse anti-human»: CD3 (FITC), (МНСД 0301-4); CD4 (PE-CY5.5), (МНСД 0418); CD8 (PE-CY7), (МНСД 0812); CD16 (PE-TR), (МНСД 1612).

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0, *t*-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона. Информативность параметров рассчитывали методом Кульбака. Иммунорегуляторный индекс определяли как отношение Т-хелперов к Т-супрессорам. Показатель дезинтеграции рассчитывали по формуле [2]:

$$ПД_i^j = \frac{(Gx_i^j + G_x^n)}{|M_{xi}^j - M_{xi}^j|}, \text{ где}$$

Gx_i^j — среднее квадратическое отклонение признака x_i в j -м классе (основная группа);

Таблица 1

Показатели системного клеточного иммунитета при ОЭ ($M \pm m$)

Кластер дифференцировки, единица измерения	Основная группа	Контрольная группа
Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$0,8 \pm 0,11^*$	$1,4 \pm 0,09^*$
Т-лимфоциты, %	$37,2 \pm 2,1^*$	$59,6 \pm 2,5^*$
Т-хелперы, $\times 10^9/\text{л}$	$0,3 \pm 0,05^*$	$0,7 \pm 0,04$
Т-хелперы, %	$21,5 \pm 1,3^*$	$40,9 \pm 2,7^*$
Т-супрессоры, $\times 10^9/\text{л}$	$0,4 \pm 0,02^*$	$1,1 \pm 0,04^*$
Т-супрессоры, %	$18,7 \pm 2,0^*$	$35,2 \pm 1,6^*$
Т-цитотоксические, $\times 10^9/\text{л}$	$0,3 \pm 0,02^*$	$0,6 \pm 0,04^*$
Т-цитотоксические, %	$15,2 \pm 1,7^*$	$29,4 \pm 1,6^*$
Натуральные киллеры, $\times 10^9/\text{л}$	$0,1 \pm 0,03^*$	$0,4 \pm 0,02$
Натуральные киллеры, %	$7,4 \pm 0,6^*$	$16,9 \pm 1,5^*$
Иммунорегуляторный индекс, у.е.	$1,0 \pm 0,02^*$	$1,2 \pm 0,03^*$

* Статистически значимая разница в группах.

G_{xi}^* — среднее квадратическое отклонение признака xi в контрольной группе;

M_{xi}^j — среднее значение признака в j -м классе (основная группа);

M_{xi}^* — среднее значение признака в контрольной группе.

Результаты и обсуждение. Диагностика ОЭ по показателям клеточного иммунитета на системном уровне показывает угнетение всех исследуемых параметров вследствие развившегося острого воспалительного процесса (табл. 1).

Отмечено достоверное снижение абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов в периферической крови пациенток по сравнению с контрольной группой. Более выраженные изменения установлены как для абсолютного, так и относительного количества Т-хелперов на системном уровне. Среди больных ОЭ установлено статистически значимое уменьшение количества Т-супрессоров и их процентного содержания ($p < 0,001$). Количество цитотоксических лимфоцитов репрезентативно снизилось и в абсолютном, и относительном выражении. Об угнетении системного клеточного иммунитета при ОЭ свидетельствует значительное уменьшение натуральных киллеров в абсолютном и процентном содержании. Одновременно произошло снижение иммунорегуляторного индекса. Все это указывает на важное диагностическое значение показателей системного клеточного иммунитета в диагностике ОЭ.

Для лабораторной диагностики ОЭ, как считают другие исследователи, важно и то, что в иммунограммах больных эндометритом после кесарева сечения отмечают лейкоцитоз, снижение абсолютного числа лимфоцитов и клеток, несущих CD3+, CD4+ и CD22+, что свидетельствует о снижении хелперной активности [3, 15]. Кроме того, при ОЭ происходят изменения интерферонового иммунного статуса [8]. При ОЭ в аспирате эндометрия отмечают высокие уровни провоспалительных цитокинов с преобладанием IL1 β и IL6, что свидетельствует о тяжести течения и прогнозирует исход заболевания. Уровни провоспалительных цитокинов в аспирате из полости матки повышены в 5—8 раз по сравнению с сывороткой крови (в 3—5 раз) [8]. Именно поэтому диагностику и тактику лечения ОЭ рекомендовано проводить с оценкой продукции данных цитокинов.

Установлено, что наибольшее угнетение иммунного ответа происходит при гиперпластическом варианте эндометрита за счет снижения всех фракций клеточного иммунитета [11]. Гиперактивность иммунной системы при смешанном варианте патологии определяет активность компонентов лейкоцитарного звена.

Однако информативность и распространённость изученных параметров иммунограммы периферической крови у пациенток с ОЭ различна (табл. 2). Среди показателей системного клеточного иммунитета более в половине случаев встречаются снижение абсолютного числа Т-хелперов менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и относительного числа Т-хелперов менее 30%. Высокая распространенность отклонений натуральных киллеров менее $0,25 \cdot 10^9/\text{л}$ и относительного содержания менее 10% в периферической крови отмечена практически у каждой второй пациентки с ОЭ. Немного реже регистрируют изменения в содержании абсолютного и относительного числа Т-цитотоксических лимфоцитов. Более редко, но с той же частотой, что и рассмотренные выше параметры им-

мунной системы, встречаются изменения Т-супрессоров менее $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$ и Т-супрессоров менее 23%.

Максимальные величины информативности определены для Т-хелперов в абсолютном и относительном содержании. Высокий уровень информативности свойственен абсолютному количеству натуральных киллеров и несколько ниже — процентному содержанию данного кластера дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Т-цитотоксические лимфоциты характеризуются значительной мерой информативности. Незначительно ниже, но в целом существенная информативность выявлена для абсолютного и относительного числа Т-супрессоров.

Диагностическую значимость параметров клеточного иммунитета на системном уровне для ОЭ объективно определяют показатели сдвига и дезинтеграции (табл. 3).

Таблица 2

Частота отклонений и информативность параметров клеточного иммунитета крови при ОЭ

Кластер дифференцировки, единица измерения	Распространенность отклонений		Информативность
	основная группа	контроль	
Т-лимфоциты менее $1,1 \cdot 10^9/\text{л}$	$40,2 \pm 3,9$	$1,2 \pm 1,1$	297,4
Т-лимфоциты менее 45%	$42,7 \pm 4,0$	$0,9 \pm 0,9$	350,3
Т-хелперы менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$	$54,3 \pm 4,0$	$0,7 \pm 0,8$	506,4
Т-хелперы менее 30%	$56,8 \pm 4,0$	$0,6 \pm 0,8$	555,3
Т-супрессоры менее $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$	$28,9 \pm 3,6$	$0,8 \pm 0,9$	218,9
Т-супрессоры менее 23%	$34,5 \pm 3,8$	$1,1 \pm 1,0$	249,9
Т-цитотоксические менее $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$	$45,6 \pm 4,0$	$1,2 \pm 1,1$	350,7
Т-цитотоксические менее 20%	$48,2 \pm 4,0$	$1,3 \pm 1,1$	367,9
Натуральные киллеры менее $0,25 \cdot 10^9/\text{л}$	$54,7 \pm 4,0$	$0,6 \pm 0,8$	530,1
Натуральные киллеры менее 10,0%	$49,5 \pm 4,0$	$0,5 \pm 0,7$	488,9
Иммунорегуляторный индекс менее 1,1	$37,2 \pm 3,9$	$1,3 \pm 1,1$	261,5

Таблица 3

Значения показателей сдвига и дезинтеграции параметров системного клеточного иммунитета при ОЭ

Кластер дифференцировки, единица измерения	Величина сдвига, %	Величина дезинтеграции
Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	-42,9	10,8
Т-лимфоциты, %	-37,6	7,5
Т-хелперы, $\times 10^9/\text{л}$	-57,1	20,4
Т-хелперы, %	-47,4	19,6
Т-супрессоры, $\times 10^9/\text{л}$	-63,6	12,3
Т-супрессоры, %	-46,9	9,5
Т-цитотоксические, $\times 10^9/\text{л}$	-50,0	16,7
Т-цитотоксические, %	-48,3	13,1
Натуральные киллеры, $\times 10^9/\text{л}$	-75,0	23,8
Натуральные киллеры, %	-56,2	18,7
Иммунорегуляторный индекс, у.е.	-16,7	7,7
Сумма	-541,7	159,8

Общая сумма сдвига исследованных параметров — отрицательная и значительная, что указывает на важное участие данного звена иммунной системы в развитии заболевания. При этом выраженные сдвиги характерны для абсолютного и относительного числа натуральных киллеров в периферической крови. Высокие показатели, выраженные как в абсолютных, так и относительных величинах, определены для Т-супрессоров и Т-хелперов. Значительные показатели сдвига отмечены для Т-цитотоксических лимфоцитов. Обращает на себя внимание то, что показатели сдвига параметров системного клеточного иммунитета не имеют выраженного разброса, за исключением иммунорегуляторного индекса, который существенно ниже всех кластеров дифференцировки.

Значительные сдвиги у женщин с послеродовым ОЭ обнаруживаются в субпопуляционном составе лимфоцитов [4]. У таких пациенток выявляют снижение уровня Т-хелперов/индукторов, несущих на своей поверхности маркеры CD4+. Эти сдвиги клеточного состава отражаются на соотношении CD4+/CD8+, что свидетельствует, как и в выше представленных исследованиях [3, 15], о наличии хелперного дефекта — одной из вероятных причин развития послеродового эндометрита [4]. Для сравнения: при хроническом эндометрите повышается абсолютное число Т-лимфоцитов с супрессорной активностью [7]. При хроническом эндометрите отмечают тенденцию к снижению цитотоксических лимфоцитов (CD8+) в периферической крови [14, 16]. За счет этого несколько увеличивается иммунорегуляторный индекс, достигающий максимальных показателей. Содержание естественных киллеров (CD16+) в периферической крови приближается к нижним границам нормы. Количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры активации CD95+ и HLA-DR+, свидетельствующие об активности процесса, не отличается от средних показателей в контрольной группе. Количество лимфоцитов, экспрессирующих CD25+ маркер клеток-супрессоров пролиферации аутореактивных клеток, снижается [14, 16].

В отличие от параметров сдвига показатели дезинтеграции клеточного иммунитета при ОЭ (см. табл. 3) отличаются большим разнообразием и варьируют от

7,4—7,5 для иммунорегуляторного индекса и процентного содержания Т-лимфоцитов до 20,4—23,8 для абсолютного количества Т-хелперов и натуральных киллеров. Относительные величины содержания Т-хелперов и натуральных киллеров имеют высокие параметры дезинтеграции. Среди показателей системного клеточного иммунитета у больных ОЭ существенным оказался рассматриваемый численный критерий для абсолютного и относительного числа Т-цитотоксических лимфоцитов.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что объективный отбор показателей системного клеточного иммунитета с учетом информативности и величины дезинтеграции существенно сокращает число необходимых для полноценной диагностики ОЭ определяемых параметров клеточного звена иммунной системы. Это имеет научное и экономическое значение, так как повышает эффективность диагностики и снижает финансовые затраты на обследование больных ОЭ. Именно поэтому для диагностики ОЭ среди показателей системного клеточного иммунитета следует использовать абсолютное и относительное содержание Т-хелперов, натуральных киллеров, которые характеризуются наибольшей степенью информативности и дезинтеграции. Данные показатели иммунной системы, на наш взгляд, имеют не только диагностическое, но и прогностическое значение для ранней диагностики ОЭ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агарков Н.М., Будник И.В. Информативность клинических симптомов, иммунологических, гематологических показателей и проявлений эндогенной интоксикации при остром неспецифическом сальпингоофорите. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012; 4: 11—5.
2. Агарков Н.М., Афанасова Е.П., Шульга Л.В., Яковлев А.П., Иванов А.В. Многокритериальная математическая оценка состояния клеточного иммунитета при остром эндометрите. *Российский медицинский журнал.* 2014; 4: 31—3.
3. Анохова Л.И., Патенюк А.В., Кузник Б.И., Загородная Э.Д. Сравнительное действие тималина, тимогена и ронколейкина на состоянии иммунитета и гемостаза при развитии эндометрита после кесарева сечения. *Сибирский медицинский журнал.* 2012; 108(1): 48—51.
4. Белокриницкая Т.Е., Битковский Ю.А., Анохова Л.И., Фролова Н.И. Цитокины, субпопуляции лимфоцитов и фагоцитарная активность лейкоцитов при послеродовых эндометритах у пациенток молодого возраста. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* 2012; 3: 71—4.
5. Горин В.С., Матвеева И.В., Попова Ж.Ю. и др. Клинико-микробиологические особенности пуэрперального эндометрита, диагностика и лечение. *Сибирский медицинский журнал.* 2011; 101(2): 9—16.
6. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. *Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии.* М.: Триада-Х; 2004.
7. Данусевич И.Н. Состояние эндокринной и иммунной систем у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2013; 8(3): 108—11.
8. Каграманова Ж.А., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н., Ланцакова П.Е. Новые направления в диагностике и лечении эндометрита. *Иммунопатология, аллергология инфектология.* 2016; 1: 64—77.

9. Колмык В.А., Насыров Р.А., Кутушева Г.Ф., Петров В.В., Григорьев С.Г. Значение иммуногистохимического контроля для лечения пациенток с хроническим эндометритом. *Педиатр*. 2016; 7(3): 17—22.
10. Муратова Г.К., Субанова Г.А., Маткеримов А.Т., Аскеров А.А. Вопросы диагностики эндометрита. *Вестник Омского государственного университета*. 2016; 4: 96—9.
11. Сндоян А.В., Ермаков А.Н. Иммунологическая перестройка при хроническом воспалении слизистой оболочки матки. *Молодой ученый*. 2016; 22-1(126): 39—43.
12. Тарасенко Ю.Н. Оптимизация комплексного лечения послеродового эндометрита на основе использования локальной антимикробной терапии. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2012; 2(11): 840—3.
13. Тузлуков И.И., Коваленко М.С., Наумова Н.В. Особенности течения и методы прогнозирования послеродового эндометрита. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2015; 1: 149—54.
14. Эллиниди В.Н., Давыдова Н.И., Калинин Н.М. и др. Современные возможности диагностики хронического эндометрита. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2003; 52(3): 64—8.
15. Matteo M., Cicinelli E. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulation in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009; 61: 322—9.
16. Sukhikh G.T., Kasabulov N.M., Van'ko L.V. et al. Ratio between the number of Th1 and Th2 lymphocytes in the peripheral blood and concentration of proinflammatory cytokines in lochia of women with postpartum endometritis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005; 140(6): 672—4.
17. Колмык В.А., Насыров Р.А., Кутушева Г.Ф., Петров В.В., Григорьев С.Г. Значение иммуногистохимического контроля для лечения пациенток с хроническим эндометритом. *Педиатр*. 2016; 7(3): 17—22. (in Russian)
18. Gorin V.S., Matveev I.V., Popova Z.Y., and others. Clinical and microbiological features of puerperal endometritis, diagnosis and treatment. *Sibirskij meditsinskij zhurnal*. 2011; 101(2): 9—16. (in Russian)
19. Gurtovoy B.L., Kulakov V.I., Voropayeva S.D. *The use of antibiotics in obstetrics and gynecology*: Moscow: Triada-X; 2004. (in Russian)
20. Danusevich I.N. State of the endocrine and immune systems in women with chronic endometritis and reproductive disorders. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2013; 8(3): 108—11. (in Russian)
21. Kagramanova Zh.A., Malinovskaya V.V., Wyzhlowa E.N., Lanshakova P.E. New directions in the diagnosis and treatment of endometritis. *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. 2016. 1: 64—77. (in Russian)
22. Kolmyk V.A., Nasyrov R.A., Kutusheva G.F., Petrov V.V., Grigoriev S.G. The Value of immunohistochemical control for the treatment of patients with chronic endometritis. *Pediatr*. 2016. 7(3): 17—22. (in Russian)
23. Muratova G.K., Subanova G.A., Matkerimov A.T., Askerov A.A. Problems in the diagnosis of endometritis. *Vestnik Oshskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2016; 4: 96—9. (in Russian)
24. Sndoyan A.V., Ermakov A.N. Immunological reorganization in chronic inflammation of the mucous membrane of the uterus. *Molodoy uchenyi*. 2016; 22-1(126): 39—43. (in Russian)
25. Tarasenko Y.N. Optimization of complex treatment of postpartum endometritis based on the use of local antimicrobial therapy. *Bulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2012; 2(11): 840—3. (in Russian)
26. Tuzlukov I.I., Kovalenko M.S., Naumova N.V. Features of the course and methods of prediction of postpartum endometritis. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2015; 1: 149—54. (in Russian)
27. Ellinidi V.N., Davydova N.I., Kalinina N.M. Modern diagnostics of chronic endometritis. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2003; 52(3): 64—8. (in Russian)
28. Matteo M., Cicinelli E. et al. Abnormal lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *J. Human Reproduction Immunol.* 2009. 61: 322—9.
29. Sukhikh G.T., Kasabulov N.M., Vanko L.V. et al. The ratio of th1-and th2-lymphocytes in peripheral blood and concentration of proinflammatory cytokines in lochia of women with postpartum endometritis. *Bull. Eksp. Biol. Med.* 2005; 140(6): 672—4.

REFERENCES

1. Agarkov N.M., Budnik I.V. The informative value of clinical symptoms, immunological, hematological parameters and manifestations of endogenous intoxication in acute nonspecific salpingo. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2012; 4: 11—5. (in Russian)
2. Agarkov N.M., Atanasova E.P., Shulga L.V., Yakovlev A.P., Ivanov A.V. Multiobjective mathematical assessment of the status of cellular immunity in acute endometritis. *Rossiiskiy meditsinskij zhurnal*. 2014; 4: 31—3. (in Russian)
3. Anohova L.I., Pateiuk A.V., Kuznik B.I., Country, E.D. Comparative effect of thymalin, timogen and Roncoleukin on the condition of immunity and hemostasis during the development of endometritis after cesarean section. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2012; 108(1): 48—51. (in Russian)
4. Belokrinitskaya T.E., Bitkowski J.A., Anohova L.I., Frolova N.I. Cytokines, lymphocyte subpopulations and phagocytic activity of leukocytes in postpartum endometritis in patients of young age. *Bjul-*