

Иммуноцитохимическая характеристика слизистой эндометрия у ВИЧ-инфицированных женщин

И.Н. Воробцова^{✉1}, Н.И. Тапильская^{1,2}, Е.С. Орлова³, Н.Н. Рухляда¹, С.Н. Прошин⁴, Р.И. Глушаков^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

✉ ririna-1979@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. ВИЧ-инфекция является независимым фактором снижения фертильности, а также фактором риска невынашивания беременности. Имеются данные о нарушении процессов инвазии трофобласта в эндометрий, однако истинные причины снижения фертильности при ВИЧ-инфекции остаются неизвестными.

Цель. Изучение экспрессии антигенов CD20, CD56 и TLR9 в биоптатах эндометрия у ВИЧ-инфицированных пациенток и эффективности нуклеоспермата натрия в качестве иммуномодулирующего средства.

Материалы и методы. В исследование включены ВИЧ-инфицированные (n=12) и ВИЧ-негативные (n=22) пациентки в возрасте от 26 до 49 лет (средний возраст – 33,35±2,9 года). Проведено иммуноцитохимическое исследование (ИЦХИ) биоптатов эндометрия, взятых на 7–10-й день менструального цикла до и после лечения нуклеосперматом натрия. Курс лечения нуклеосперматом натрия составил 42 дня.

Результаты. Уровни экспрессии CD56 и TLR9 у ВИЧ-инфицированных пациенток составили 7,64±0,92 и 0,33±0,18% соответственно и достоверно отличались от уровней экспрессии у серонегативных пациенток. После лечения нуклеосперматом натрия произошло снижение уровней экспрессии CD20 и CD56 и повышение уровней экспрессии TLR9 у пациенток обеих групп.

Заключение. Снижение экспрессии TLR9 у ВИЧ-инфицированных пациенток может свидетельствовать об отсутствии способности врожденного иммунитета элиминировать патогены, ассоциированные с субклиническим воспалением, что коррелирует с повышением экспрессии маркеров хронического эндометрита.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные пациентки, эндометрий, TLR9.

Для цитирования: Воробцова И.Н., Тапильская Н.И., Орлова Е.С. и др. Иммуноцитохимическая характеристика слизистой эндометрия у ВИЧ-инфицированных женщин. Гинекология. 2020; 22 (6): 62–67. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200456

Original Article

Immunocytochemical characteristic of the endometrial mucosa HIV-infected women

Irina N. Vorobtsova^{✉1}, Natalya I. Tapilskaya^{1,2}, Elena S. Orlova³, Nikolay N. Rukhlyada¹, Sergei N. Proshin⁴, Ruslan I. Glushakov^{1,3}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

✉ ririna-1979@yandex.ru

Abstract

Relevance. Human immunodeficiency virus (HIV) infection is an independent factor in reduced fertility and a risk factor for miscarriage. There are some data an endometrial receptivity of HIV-infected patients has changed that plays an important role in embryo invasion, but the true reasons for the decrease in fertility rate in HIV infection remain unknown.

Aim. Study of the expression of CD20, CD56 and TLR9 antigens on uterine epithelial cells of HIV-infected patients and the effectiveness of treatment for chronic endometritis by sodium nucleospermate.

Materials and methods. This parallel-group study was done at two centres in the Russia. Participants were adults women aged 26 to 49 years (mean age 33.35±2.9 years), who were HIV-infected (n=12) and HIV-negative (22). An immunocytochemical study of endometrial biopsies taken on the 7–10th day of the menstrual cycle before and after treatment was done. The course of treatment with sodium nucleospermate was 42 days.

Results. The expression level of CD56 and TLR9 in HIV-infected patients was 7.64±0.92% and 0.33±0.18%, respectively, and significantly differed from the expression levels in HIV-seronegative patients. There was a decrease in the expression levels of CD20 and CD56 and an increase in the expression levels of TLR9 in all groups of patients after treatment with sodium nucleospermate.

Conclusion. A decrease TLR9 expression on uterine epithelial cells in HIV-infected patients showing lack of ability of innate immunity to eliminate pathogens associated with subclinical inflammation and it correlates with an increase in the expression of markers of chronic endometritis.

Key words: HIV-infected women, endometrium, TLR9.

For citation: Vorobtsova I.N., Tapilskaya N.I., Orlova E.S. et al. Immunocytochemical characteristic of the endometrial mucosa HIV-infected women. Gynecology. 2020; 22 (6): 62–67. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200456

Введение

Первые исследования, проведенные в Африке, показали, что у ВИЧ-инфицированных женщин рождаемость на 40% ниже, чем у ВИЧ-негативных. Исследование В. Zaba и соавт. стало одной из первых работ, в которых обсуждается взаимосвязь между ВИЧ/СПИД и бесплодием [1]. Аналогичное по дизайну исследование подтвердило данный тезис: по

данным эпидемиологического исследования (n=413) распространенность ВИЧ-инфекции у бесплодных женщин заметно выше, чем у фертильных, – 18,2 и 6,6% соответственно [2].

Снижение фертильности у ВИЧ-инфицированных женщин описано в США в более поздних исследованиях: частота наступления беременности составила 7,4 и 15,2 на

100 человеко-лет у серопозитивных и серонегативных женщин соответственно ($p < 0,0001$). При этом использование антиретровирусных препаратов также ассоциировано со снижением шансов на зачатие как для моно-, так и для комбинированной терапии: относительный риск 0,34 (95% доверительный интервал 0,49–0,98) и относительный риск 0,34 (95% доверительный интервал 0,03–4,28) соответственно [3]. Прямое и опосредованное (прежде всего за счет изменения состояния иммунной системы) влияние ВИЧ на физиологию репродуктивной системы может быть причиной снижения фертильности у ВИЧ-инфицированных женщин. Продemonстрировано, что у ВИЧ-инфицированных женщин достоверно чаще отмечается бесплодие, ассоциированное с отсутствием овуляции, и/или аменорее, при этом тяжесть ВИЧ/СПИД находится в обратной зависимости с количеством овуляторных циклов [4, 5]. В целом у ВИЧ-позитивных женщин намного раньше наступает истощение функции яичников, что показали несколько исследований, в которых измеряли уровни фолликулостимулирующего гормона, антимюллерова гормона и/или ингибина В [6, 7]. По данным испанского исследования, как у женщин ($n=130$), так и у мужчин ($n=121$), больных ВИЧ-инфекцией, отмечались факторы и сопутствующие заболевания, значительно влияющие на показатели фертильности обоих полов. Однако у половины включенных в данное исследование пациентов диагностирован также вирусный гепатит С, что могло исказить истинную картину бесплодия при ВИЧ-инфекции [8]. Тем не менее установление прямой связи между ВИЧ-инфекцией и бесплодием осложняется наличием коинфекций (вирусные гепатиты, рецидивирующие герпес, инфекции, передаваемые половым путем), системных заболеваний, острым и хроническим стрессом, а также вредными привычками (курение, употребление алкоголя и психоактивных веществ).

Несмотря на множество полученных данных, истинные причины снижения фертильности у ВИЧ-инфицированных пациенток неизвестны. В связи с системным и локальным снижением количества нейтрофилов и нарушением их функции (хемотаксиса и фагоцитоза) происходит изменение ответа на инвазию патогена в иммунной системе слизистых оболочек [9]. Рассматривая эндометрий как часть мукозального отдела иммунной системы [10], можно предположить, что ВИЧ-инфекция приводит к нарушению локального иммунного гомеостаза эндометрия, что способствует нарушению процессов инвазии трофобласта в эндометрий.

Цель исследования – изучить некоторые параметры расположенного в эндометрии мукозального отдела иммунной системы у ВИЧ-инфицированных женщин и влияние иммуномодулирующей терапии на показатели данных параметров.

Материалы и методы

Общий дизайн

Проведено сравнительное иммуноцитохимическое исследование (ИЦХИ) эндометрия у пациенток с ВИЧ-инфекцией ($n=12$) на предмет определения уровней экспрессии антигенов CD20, CD56 и TLR9. В группу сравнения для ИЦХИ вошли пациентки без ВИЧ-инфекции, проходившие обследование с целью планирования беременности ($n=22$), у которых аспирируют эндометрия забирали в те же сроки менструального цикла. Эти пациентки составили группу сравнения. Объем обследования и критерии включения/невключения для обеих групп пациенток были одинаковыми. В качестве прегравидарной подготовки пациентки обеих групп получали нуклеоспермат натрия.

Критерии включения:

1. Женщины от 18 до 49 лет включительно.
2. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.
3. Полное обследование пациентки согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.08.2012 №107н (в ред. Приказов Минздрава РФ от 11.06.2015 №332н, от 01.02.2018 №43н).

Таблица 1. Клиническая характеристика ВИЧ-инфицированных пациенток
Table 1. Clinical characteristics the HIV-infected patients

Номер пациентки	Возраст в момент включения в исследование	Год предполагаемого инфицирования	Год взятия на учет по поводу ВИЧ	Год начала антиретровирусной терапии
1	34	1999	2002	2007
2	28	2000	2002	2010
3	31	2002	2003	2006
4	26	2008	2009	2010
5	32	2008	2010	2010
6	38	2008	2008	2009
7	40	2001	2003	2009
8	49	2007	2008	2008
9	36	2001	2001	2005
10	38	2009	2009	2010
11	42	2002	2004	2009
12	35	2000	2000	2005

4. Планирование естественной беременности или беременности с помощью разных методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Критерии не включения:

1. Возраст пациентки моложе 18 или старше 49 лет.
2. Наличие хотя бы одного искусственного выкидыша в анамнезе.
3. Нерегулярный менструальный цикл.
4. Хронические или острые воспалительные, хронические атрофические и/или онкологические заболевания женских половых органов.
5. Наличие репродуктивно значимых инфекций и дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища.
6. Оперативные вмешательства на наружных или внутренних половых органах в течение 12 мес до включения в исследование.
7. Родоразрешение путем операции кесарева сечения в анамнезе.
8. Положительный анализ на гепатиты В и С.
9. Психиатрические заболевания, алкоголизм и/или наркомания в настоящее время или в анамнезе, злокачественные новообразования и/или лимфопролиферативные заболевания в анамнезе, включая дисплазии любой степени.
10. Любые другие клинические заболевания и/или состояния, которые, по мнению исследователей, могут повлиять на результаты.

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

В обследование включены пациентки, пораженные ВИЧ-инфекцией (далее – ВИЧ), которым проводится лечение в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (руководитель – академик Н.А. Беляков). Возраст пораженных ВИЧ-инфекцией на момент обследования составлял от 26 до 49 лет ($n=12$); табл. 1.

ВИЧ-инфицированные пациентки планировали беременность, при этом пациентки 40 лет и старше планировали проведение программы вспомогательных репродуктивных технологий с использованием ооцитов донора. Сравнительно небольшой размер выборки объясняется достаточно жесткими критериями включения/невключения в исследование, в результате чего снизилось влияние других медицинских и социальных факторов, потенциально способных влиять на фертильность (табл. 2).

Объем обследования

Всем пациенткам с целью проверки на соответствие критериям включения и отсутствие критериев исключения выполнялся следующий объем обследований.

Таблица 2. Сравнительная характеристика исследуемых групп Table 2. Baseline characteristics of the women including in study			
Показатель	Значение		
	Всего	ВИЧ «+»	ВИЧ «-»
Число пациенток, n	34	12	22
Возраст, лет:			
Минимальный–максимальный*	26–49	26–49	28–41
Средний**	33,35±2,9	35,75±0,77	35,14±0,80
Медиана (25%; 75% перцентиль)	35 (31,25; 39,5)	36 (32; 38)	36 (32; 38)
Коэффициент вариации	17,66	12,22	13,14
W	0,979	0,956	0,968
A	0,835	0,550	0,490
Акушерский анамнез***			
Количество родов, n (%):			
не было	16 (47,1)	4 (33,3)	12 (54,5)
1	18 (52,9)	8 (66,7)	10 (45,5)
Количество выкидышей***, n (%):			
не было	26 (76,5)	9 (75,0)	17 (77,3)
1	8 (23,5)	3 (25,0)	5 (22,7)
Курение n (%):			
курят	14 (41,2)	5 (41,7)	9 (40,9)
не курят	20 (58,8)	7 (58,3)	13 (59,1)

Примечание. А – критерий Андерсона–Дарлинга, W – критерий Шапиро–Уилка; *регламентировано дизайном исследования; **в момент начала обследования; ***в момент госпитализации по поводу инфицированного выкидыша.

- Путем аспирационной биопсии с помощью вакуумной кюретки (катетер Пайпеля) по стандартной методике выполнялось взятие аспирата из полости матки с последующим ИЦХИ препарата, выполненным по ранее апробированной и зарекомендовавшей себя методике с набором соответствующих антител (на антигены CD20, CD56 и TLR9) [11, 12]. Биопсия выполнялась дважды, на 7–10-й день менструального цикла, до и после лечения нуклеосперматом натрия.
 - Исследование отделяемого из цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции, для чего использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени («ДНК-технология», Москва) для выявления ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, вируса простого герпеса и цитомегаловируса.
 - Исследование отделяемого из влагалища методом «Фемофлор-16» для выявления соотношения ДНК факультативных и облигатных анаэробов [13], в том числе *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, *Candida* spp., к количеству лактобацилл.
 - Исследование крови на вирусные гепатиты В и С.
- ВИЧ-инфицированным пациенткам дополнительно выполнялось определение вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real-time PCR) на аппарате Diagnostic Rosche, а удельный вес (%) CD3 в крови ВИЧ-инфицированных пациенток оценивался методом проточной цитометрии на аппарате FACS Calibur (Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями).

Назначение иммуномодулирующей терапии

Пациентки обеих групп в качестве прегравидарной подготовки получали по ранее доказавшей свою эффективность схеме лечения [11, 12, 14] натрия нуклеоспермат ректально по 1 введению (25,0 мл) в день при помощи микроклизмы с интервалом в 3 дня; продолжительность терапии составила 42 дня (6 нед).

Рис. 1. Вирусная нагрузка.

Fig. 1. Viral load.

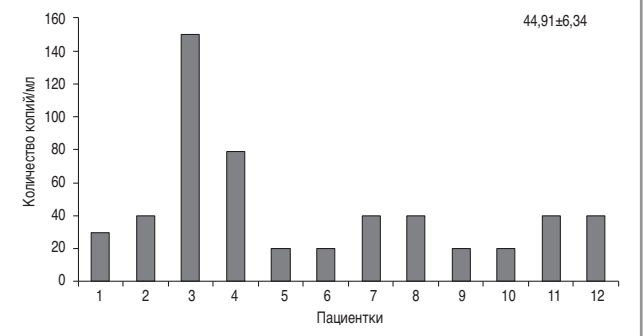
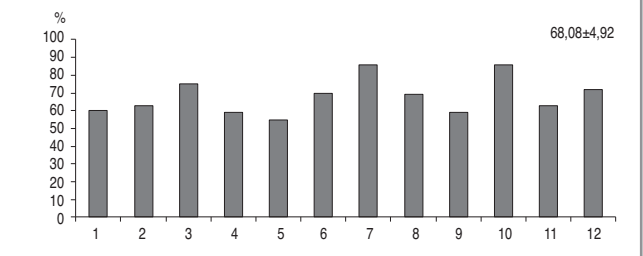


Рис. 2. Частота CD3 (%) в крови у ВИЧ-инфицированных пациенток, выявленная методом проточной цитометрии, в точке взятия материала на ИЦХИ эндометрия.

Fig. 2. Rate of CD3 (%) in the blood of HIV-infected patients, revealed with flow cytometry, at the point of sampling at immunocytochemical analysis of endometrium.



Статистический анализ результатов

Описание количественных признаков в зависимости от варианта распределения признаков представлено в виде среднего значения ± стандартное квадратичное отклонение и/или в виде медианы (с границами 25 и 75% перцентил), качественные признаки представлены в виде долей (%), абсолютных чисел. Выбор варианта дальнейшего статистического анализа зависел от сравниваемых признаков (группы признаков). Для сравнения частоты встречаемости признака в сравниваемых группах применяли непараметрический точный критерий Фишера и/или парный U-критерий (Вилкоксона), также выполняли расчет критерия хи-квадрат (χ^2). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) считали равным 0,05.

Этические правила и нормы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи и другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации. Протокол наблюдения за пациентами, программа дополнительного лечения и обследования одобрены локальным этическим комитетом.

Результаты

Результаты вирусной нагрузки и удельный вес (частота) CD3-клеток ВИЧ-инфицированных пациенток представлены на рис. 1, 2.

В аспирате из полости матки клетки, позитивные по искомым антигенам, окрашивались в коричневые тона хромогеном диаминобензидином (рис. 3). Частота клеток, экспрессирующих антигены CD20, CD56 и TLR9, в препаратах эндометрия у пациенток из группы сравнения (обследуемых по поводу планирования беременности) и у ВИЧ-инфицированных принципиально отличалась (табл. 3). При

Таблица 3. Уровни экспрессии CD20, CD56 и TLR9 в слизистой эндометрия у пациенток до и после лечения
 Table 3. Expression of CD20, CD56 and TLR9 in the uterine mucosa in patients before and after treatment the uterine mucosa

Показатель	ВИЧ «+»		ВИЧ «-»	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD20, %	5,44±0,88	3,21±0,46***	4,07±0,73	1,61±0,34**†
CD20, n _{отр} (%)	0	2 (1,67%)	4 (18,18)	6 (27,27)
CD56, %	7,64±0,92*	4,18±0,38***	2,9±1,6*	2,7±0,29**
CD56, n _{отр} (%)	0	3 (25,0)	5 (27,73)	5 (27,73)
TLR9, %	0,33±0,18*	1,29±0,54***	1,22±0,35*	2,49±0,86
TLR9, n _{отр} (%)	8 (66,67)	3 (25,0)	5 (27,73)	3 (13,64)

Примечание: n_{отр} – число пациентов с отрицательными результатами; *различия между сравниваемыми признаками у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациенток до лечения; **различия между сравниваемыми признаками у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациенток после лечения; ***различия между сравниваемыми признаками в группе ВИЧ-инфицированных до и после лечения; †различия между сравниваемыми признаками в группе сравнения до и после лечения.

Рис. 3. Клетка, позитивная по антигену CD20. Аспират из полости матки ВИЧ-инфицированной пациентки. Иммуноцитохимия. x1000.

Fig. 3. Expression of CD20 on uterine epithelial cells. Material is aspirated from HIV-infected patient. Immunocytochemistry. x1000 magnification.

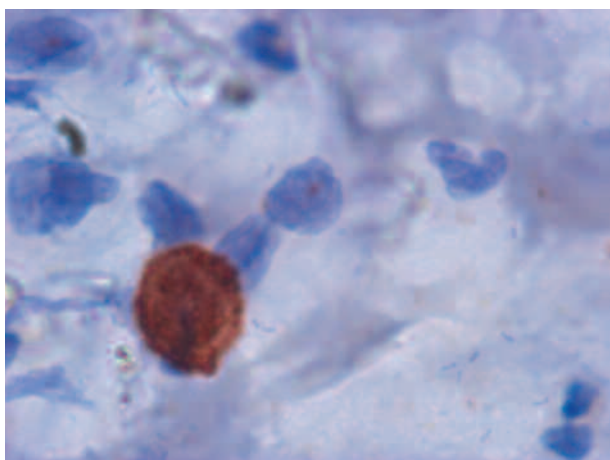
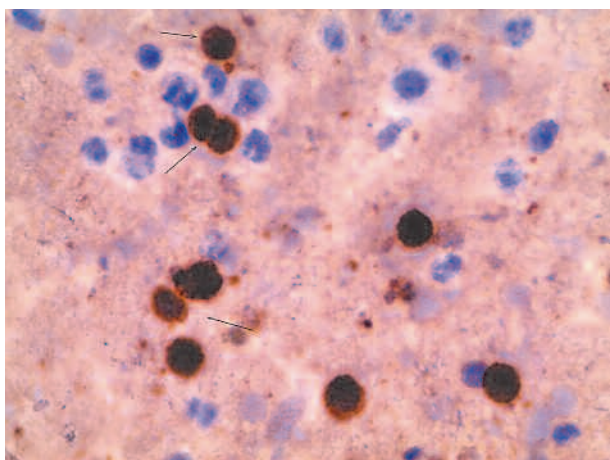


Рис. 4. Клетки, позитивные по антигену CD56. Скопления клеток отмечены стрелками. Аспират из полости матки пациентки, обследуемой по поводу планирования беременности. Иммуноцитохимия, x1000.

Fig. 4. Expression of CD56 on uterine epithelial cells. Clusters of cells are marked with arrows. Material is aspirated from HIV-negative patient. Immunocytochemistry, x1000 magnification.



этом отмечали снижение экспрессии TLR9 и повышение экспрессии CD20 и CD56 у ВИЧ-инфицированных пациенток, что говорит о наличии хронического эндометрита. Как видно из рис. 4, документирующего ИЦХИ материала эндометрия с использованием моноклональных антител

на антиген CD56, клетки-киллеры (NK-клетки) могут образовывать скопления, что может указывать на высокую степень инфильтрации эндометрия при хроническом эндометрите у ряда пациенток, обследуемых по поводу планирования беременности.

После проведенного лечения нуклеосперматом натрия отмечено снижение инфильтрации слизистой эндометрия клетками, экспрессирующими CD20- и/или CD56-антиген, что свидетельствует о снижении активности воспаления (рис. 5). ИЦХИ продемонстрировало, что клетки, экспрессирующие Toll-like-рецепторы (TLR) 9-го типа – TLR9 (рис. 6), в группе ВИЧ-инфицированных пациенток до лечения нуклеосперматом натрия регистрировались с низкой частотой. Однако после лечения нуклеосперматом натрия в данной группе пациенток частота клеток, экспрессирующих TLR9, значительно повысилась (см. табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют о принципиальных различиях по частоте исследуемых клеток в слизистой эндометрия у ВИЧ-инфицированных и условно здоровых пациенток. Корреляционный анализ между вирусной нагрузкой, частотой CD3 в крови ВИЧ-инфицированных и данными экспрессии антигенов в эндометрии не выявил связи между данными событиями.

Обсуждение

Важнейшим звеном между заболеванием матки и бесплодием является воспаление. Система врожденного иммунитета немедленно реагирует на патогены, распознавая эволюционно выбранные наиболее консервативные молекулы, общие для инфекционных патогенов или образующиеся в результате повреждения тканей [15]. Примерами таких структур могут служить компоненты бактериальных стенок: липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликаны и липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий, флагеллин, вирусные нуклеиновые кислоты.

Эпителий слизистых оболочек насыщен клетками, способными к презентации антигенов, совокупность которых образует мукозальный отдел иммунной системы [16, 17]. Достоверно установлено, что немедленный ответ врожденной системы иммунитета млекопитающих в ответ на вторжение патогена опосредован главным образом через семейство рецепторов, получивших название TLR. Данные рецепторы экспрессируются на макрофагах, нейтрофилах, естественных киллерах, дендритных клетках и распознают высококонсервативные молекулы (домены), свойственные целым группам микроорганизмов, так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP – pathogen-associated molecular patterns) [18]. На клеточном и тканевом уровне связывание TLRs с PAMP приводит к активации транскрипции тканеспецифичных генов, кодирующих различные провоспалительные цитокины, хемокины и ассоциированные с ними факторы, также необходимые для развития дальнейшего иммунного ответа [19]. В нашем исследовании отмечено повышение экспрессии CD20 и CD56 у ВИЧ-инфицированных пациентов, что является признаком наличия хронического эндометрита.

Рис. 5. Частота клеток, экспрессирующих антигены CD20, TLR9 и CD56 в слизистой эндометрии у пациенток, обследуемых по поводу бесплодия, до и после лечения нуклеосперматом натрия; * $p < 0,05$.

Fig. 5. Expression of CD20, TLR9 and CD56 on uterine epithelial cells in HIV-negative patients before and after treatment with sodium nucleospermate; * $p < 0.05$.

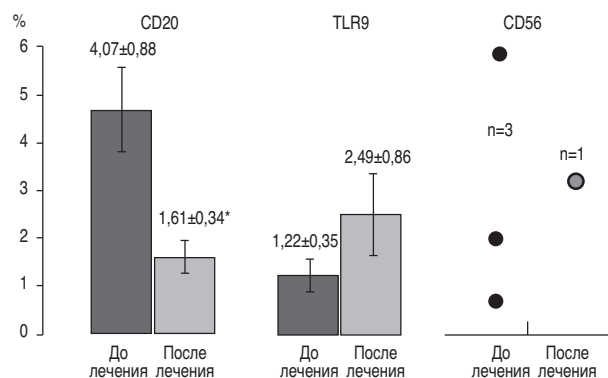
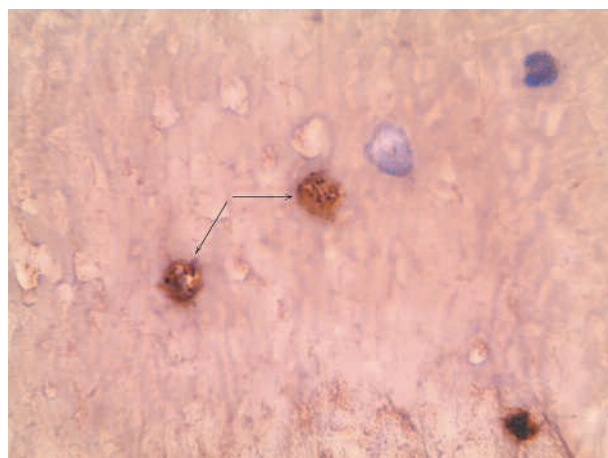


Рис. 6. Клетки, экспрессирующие TLR9. Аспират из полости матки пациентки, обследуемой по поводу планирования беременности. Иммуноцитохимия, $\times 1000$.

Fig. 6. Expression of TLR9 on uterine epithelial cells. Material is aspirated from HIV-negative patient. Clusters of cells are marked with arrows. Immunocytochemistry, $\times 1000$ magnification.



Экспрессия определенных типов TLR в нижних и верхних отделах женского репродуктивного тракта различается: регулярная экспрессия TLR1 и TLR6 (TLR 1 и 6-го типа) независимо от фазы цикла регистрируется в эпителии слизистой как верхних, так и нижних отделов репродуктивного тракта (маточные трубы, эндометрий, эндо- и экзоцервикс и влагалище) [20, 21]. Интересно отметить, что экспрессия TLR1 регистрировалась на НК-клетках и эндотелиальных клетках сосудов эндометрия матки, тогда как экспрессию TLR6 можно было выявить на НК-клетках и на фибробластах подслизистой влагалища. Регулярная экспрессия TLR2 регистрируется в клетках слизистой и стромы всех отделов репродуктивного тракта, при этом в стромальных клетках эндометрия экспрессия TLR2 выше по сравнению с клетками однослойного цилиндрического эпителия. Пик экспрессии TLR2 регистрируется в секреторную фазу менструального цикла [22, 23]. Следствием активации TLR9 может быть повышение количества ряда цитокинов, включая интерлейкин-8, на что убедительно указывают экспериментальные данные. Неметилированные CpG олигонуклеотиды, которые являются агонистами TLR9, индуцируют продукцию интерлейкина-8 первичными клетками, изолированными из ткани маточных труб и шейки матки [24, 25]. Следует отметить, что полиморфизм TLR9 ассоциирован с персистенцией цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр в слизистой эпителии репродуктивного

тракта [26, 27]. Снижение экспрессии TLR9 у ВИЧ-инфицированных пациенток может свидетельствовать об отсутствии способности врожденного иммунитета элиминировать патогены, ассоциированные с субклиническим воспалением, что коррелирует с повышением экспрессии маркеров хронического эндометрита.

Заключение

Полученные нами данные указывают, что в момент взятия материала у ВИЧ-инфицированных пациенток экспрессия TLR9 была ниже, а экспрессия маркеров хронического эндометрита – выше по отношению к группе сравнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Zaba B, Gregson S. Measuring the impact of HIV on fertility in Africa. *AIDS* 1998; 12 (Suppl. 1): 41–50. PubMed PMID: 9677188.
- Favot I, Ngala J, Mgalla Z et al. HIV infection and sexual behaviour among women with infertility in Tanzania: a hospital-based study. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (2): 414–9. DOI: 10.1093/ije/26.2.414
- Massad LS, Springer G, Jacobson L et al. Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV. *AIDS* 2004; 18 (2): 281–6. DOI: 10.1097/00002030-200401230-00018
- Chirgwin KD, Feldman J, Muneyirci-Delale O et al. Menstrual function in human immunodeficiency virus-infected women without acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1996; (5): 489–94. DOI: 10.1097/00042560-199608150-00008
- Cejtin HE, Kalinowski A, Bacchetti P et al. Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (6): 1423–31. DOI: 10.1097/01.AOG.0000245442.29969.5c
- Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis* 2001; 184 (10): 1325–7. DOI: 10.1086/323999
- Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G et al. Biologic markers of ovarian reserve and reproductive aging: application in a cohort study of HIV infection in women. *Fertil Steril* 2007; 88 (6): 1645–52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.122
- Coll O, Lopez M, Vidal R et al. Fertility assessment in non-infertile HIV-infected women and their partners. *Reprod Biomed Online* 2007; 14 (4): 488–94. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60897-8
- Gilbert RO. Symposium review: Mechanisms of disruption of fertility by infectious diseases of the reproductive tract. *J Dairy Sci* 2019; 102 (4): 3754–65. DOI: 10.3168/jds.2018-15602
- Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. *Предпосылки для фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2002; 1 (2): 15–26. [Tapil'skaia N.I. Rol' immunnoi sistemy v patogeneze nevynashivaniia beremennosti. *Predposylki dlia farmakologicheskoi korrektsii. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* 2002; 1 (2): 15–26 (in Russian).]
- Тапильская Н.И., Савичева А.М., Рыжкова О.С., Сеницына О.В. Эффективность препарата ВирутерР в лечении хронического эндометрита. *Мед. алфавит.* 2016; 1 (7): 10–4. [Tapil'skaia N.I., Savicheva A.M., Ryzhkova O.S., Sinityna O.V. Effektivnost' preparata ViruterR v lechenii khronicheskogo endometrita. *Med. alfavit.* 2016; 1 (7): 10–4 (in Russian).]
- Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Семенова И.В. и др. Клинико-иммунологические критерии эффективности нуклеоспермата натрия в лечении хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и папилломавирусной инфекцией. *Экспер. и клин. фармакология.* 2013; 76 (3): 27–30. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-3-27-30 [Proshin S.N., Glushakov R.I., Semenova I.V. et al. Kliniko-immunologicheskie kriterii effektivnosti nukleospermata natriia v lechenii khronicheskogo endometrita u patsientok s besplodiem i papillomavirusnoi infektsiei. *Eksp. i klin. farmakologia.* 2013; 76 (3): 27–30. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-3-27-30 (in Russian).]

13. Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры: особенности диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 5: 24–31. DOI: 10.18565/aig.2017.5.24-31 [Savicheva A.M., Tapil'skaia N.I., Shipitsyna E.V., Vorob'eva N.E. Baktetrial'nyi vaginoz i aerobnyi vaginit kak osnovnye narusheniia balansa vaginal'noi mikroflory: osobennosti diagnostiki i terapii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 5: 24–31. DOI: 10.18565/aig.2017.5.24-31 (in Russian).]
14. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия. *Клет. трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; 6 (1): 91–7. [Proshin S.N., Glushakov R.I., Shabanov P.D. et al. Znachenie ekspres-sii TLR-retseptorov dlia vybora farmakologicheskoi korrektsii patologii sheiki matki i endometriia. *Klet. transplantologiya i tkanevaia inzheneriia*. 2011; 6 (1): 91–7 (in Russian).]
15. Bryant C, Fitzgerald KA. Molecular mechanisms involved in inflammasome activation. *Trends Cell Biol* 2009; 19 (9): 455–64. DOI: 10.1016/j.tcb.2009.06.002
16. Lee J, Chuang T-H, Redecke V et al. Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: activation of Toll-like receptor 7. *PNAS USA* 2003; 100 (11): 6646–51. DOI: 10.1073/pnas.0631696100
17. Bahia W, Soltani I, Haddad A et al. Links between SNPs in TLR-2 and TLR-4 and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Br J Biomed Sci* 2020; 77 (2): 64–8. DOI: 10.1080/09674845.2019.1687151
18. Herbst-Kralovetz MM, Quayle AJ, Ficarra M et al. Quantification and comparison of Toll-like receptor expression and responsiveness in primary and immortalized human female lower genital tract epithelia. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59 (3): 212–24. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2007.00566.x
19. Pioli PA, Amiel E, Schaefer TM et al. Differential expression of Toll-like receptors 2 and 4 in tissues of the human female reproductive tract. *Infect Immun* 2004; 72 (10): 5799–806. DOI: 10.1128/IAI.72.10.5799-5806.2004
20. Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K et al. Expression of Toll-like receptors 2, 3, 4, and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle. *J Reprod Immunol* 2007; 72 (1–2): 53–60. DOI: 10.1016/j.jri.2006.11.004
21. Lin Z, Xu J, Jin X et al. Modulation of expression of Toll-like receptors in the human endometrium. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61 (5): 338–45. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00700.x
22. Afatoonian R, Tuckerman E, Elliott SL et al. Menstrual cycle-dependent changes of Toll-like receptors in endometrium. *Hum Reprod* 2007; 22 (2): 586–93. DOI: 10.1093/humrep/del388
23. Ulevitch RJ. Immunology: toll gates for pathogen selection. *Nature* 1999; 401 (6755): 755–6. DOI: 10.1038/44490
24. Andersen JM, Ak-khairy D, Ingalls RR. Innate immunity at the mucosal surface: role of Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 9 in cervical epithelial cell responses to microbial pathogens. *Biol Reprod* 2006; 74 (5): 824–31. DOI: 10.1095/biolreprod.105.048629
25. Harwani SC, Lurain NS, Zariffard MR, Spear GT. Differential inhibition of human cytomegalovirus (HCMV) by Toll-like receptor ligands by interferon-beta in human foreskin fibroblasts and cervical tissue. *Virology* 2007; 4: Article 133. DOI: 10.1186/1743-422X-4-133
26. Askra S, Kalla M, Delecluse H-J et al. Toll-like receptor agonist synergistically increase proliferation and activation of B cells by Epstein-Barr virus. *J Virology* 2010; 84 (7): 3612–23. DOI: 10.1128/JVI.01400-09
27. Nagai Y, Akashi S, Nagafuku M et al. Essential role of MD-2 in LPS responsiveness and TLR4 distribution. *Nat Immun* 2002; 3 (7): 667–72. DOI: 10.1038/ni809

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Воробцова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: ririna-1979@yandex.ru

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Орлова Елена Станиславовна – ст. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. науч.-исслед. отд. (всерамский мед. регистр МО РФ) науч.-исслед. центра, ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: oes17@yandex.ru

Рухляда Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: nicolasr@mail.ru

Прошин Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: psnjsn@rambler.ru

Глушаков Руслан Иванович – канд. мед. наук, нач. науч.-исслед. отд. (медико-биологических исследований) науч.-исслед. центра, ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»; доц. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: glushakovruslan@gmail.com

Irina N. Vorobtsova – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: ririna-1979@yandex.ru

Natalya I. Tapil'skaya – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Elena S. Orlova – Senior Res. Officer, Kirov Military Medical Academy. E-mail: oes17@yandex.ru

Nikolay N. Rukhlyada – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: nicolasr@mail.ru

Sergei N. Proshin – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail: psnjsn@rambler.ru

Ruslan I. Glushakov – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: glushakovruslan@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020