

DOI: 10.14427/jipai.2017.3.51

Особенности реакции TLR на возбудители урогенитальных инфекций при беременности

Н.Л. Бондаренко², С.С. Афанасьев¹, В.А. Алешкин¹, М. Агаева¹, Е.А. Воропаева¹,
Т.Н. Савченко¹, М.С. Афанасьев², Ю.В. Несвижский², А.В. Алёшкин¹, О.Ю. Борисова¹,
Л.А. Пылёв², Ю.Н. Урбан¹, С.С. Бочкарёва¹, А.М. Затевалов¹, А.Д. Воропаев¹, Е.С. Толстова²,
А.В. Караулов²

¹ Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва;

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Characteristics of TLR reactions to the urogenital infections pathogens in pregnancy

N.L. Bondarenko², S.S. Afanasiev¹, V.A. Aleshkin¹, M. Agayeva¹, E.A. Voropaeva¹,
T.N. Savchenko¹, M.S. Afanasiev², Y.V. Nesvizhsky², A.V. Aleshkin¹, O.Y. Borisova¹, L.A. Pylev²,
Y.N. Urban¹, S.S. Bochkaryova¹, A.M. Zatevalov¹, A.D. Voropaev¹, E.S. Tolstova², A.V. Karaulov²

¹ G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow;

² Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Аннотация

Одновременная оценка уровней экспрессии генов TLR (прогноз прерывания беременности и выкидыша), наличие или отсутствие инфицированности и/или клинических проявлений урогенитальных инфекций могут быть объективными дополнительными критериями для оценки и прогноза течения беременности при урогенитальных инфекциях, а также для персонализации адекватного их лечения с целью профилактики развития прерывания беременности и выкидыша. Установлена патогенетическая (сочетанная повышенная реакция клеточных рецепторов эпителиальных клеток слизистых на развивающийся плод и инфекционный процесс приводит к прерыванию беременности и выкидышу) и диагностическая роль TLR при урогенитальных инфекциях беременных. При урогенитальных инфекциях у беременных уровни экспрессии генов TLR-2 - 21,2 ОЕ и выше, TLR-4 - 23,0 ОЕ и выше, TLR-8 - 25,7 ОЕ и выше свидетельствуют о высокой степени выраженности инфекционного процесса с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций, а при установлении уровней экспрессии генов TLR-8 26 ОЕ и ниже верифицируется хроническое течение урогенитальных инфекций, а при уровнях экспрессии генов TLR-8 выше 26 ОЕ верифицируется острое течение

Summary

Simultaneous TLR gene expression estimation (the prognosis of abortion and miscarriage), mucosal microbiocenoses types, mucosal immunity state estimation, presence or absence of clinical manifestation of miscarriage, pregnancy course (unfavorable prognosis-immunological rejection of the fetus or complicated pregnancy course and miscarriage, favorable prognosis-immunological irritation or normal fetal development, abortion-miscarriage), presence or absence of infection and/or clinical manifestation of infectious and inflammatory conditions can be objective additional criteria for estimation and prognosis of pregnancy course as well as to personalize the adequate treatment and prevention of abortion and miscarriage. Pathogenetic (concomitant increased reaction of mucosal epithelial cells receptors for developing fetus and infectious process leads to abortion and miscarriage) and TLR diagnostic role in pregnancy is established. In obstetric infections in pregnant women levels of gene expression of TLR-2 - 21.2 and above, TLR-4 - 23.0 and above, TLR-8 - 25.7 and above indicate a high degree of infection with clinical manifestations of urogenital infections, and in the levels of genes expression of TLR-8 - 26 and below verifies chronic urogenital infections, while levels of gene expression TLR-8 above 26 verifies acute course of urogenital

урогенитальных инфекций, уровень TLR-8 выше 28 OE является предиктором наступления прерывания беременности и выкидыша.

Ключевые слова

TLR- рецепторы врождённого клеточного иммунитета, уrogenитальные инфекции. инфицирование, клинические проявления.

Введение

Воспалительные заболевания органов репродуктивной системы широко распространены в структуре инфекционной патологии человека и являются значительной медицинской, социальной и демографической проблемой, т.к. служат причиной нарушений генеративной функции и бесплодия. С инфекционной патологией женских половых органов тесно связаны воспалительные заболевания гениталий, хронические тазовые боли, осложненное течение беременности, в том числе привычное невынашивание, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, задержка развития плода, внутриутробная инфекция плода и новорожденного. Известно, что при беременности организм женщины предрасположен к инвазии патогенных микроорганизмов и последующему их развитию. Генитальные инфекции являются основными факторами риска преждевременного разрыва плодных оболочек, хориоамнионита и, соответственно, преждевременных родов, а также внутриутробного инфицирования плода. При беременности довольно часто одновременно выявляются отклонения (нарушения) местной и системной (организменной) иммунологической реактивности организма, гестационные осложнения и инфекции уrogenитального тракта, выступающие как единый функциональный патогенетический комплекс, требующий персонализированного комплексного подхода к проведению иммуномодулирующего и медикаментозного (антиинфекционного и/или сохраняющего беременность) адекватного лечения [1].

Иммунологическая система беременных с уrogenитальными инфекциями обеспечивает одновременное развитие гестационного процесса и реакцию макроорганизма на инфекционный процесс, вызванный полиинфицированием. Она обеспечивает физиологическое развитие беременности на фоне противодействия инфекционным агентам. Плод при этом является также для организма чужеродным агентом. Учитывая определенную автономность уrogenитального тракта

infections TLR-8 level above 28 is a predictor of pregnancy termination and miscarriage.

Keywords

TLR of innate cellular immunity, urogenital infections, infection, clinical manifestation.

женщин по отношению к макроорганизму, проявляющуюся, в частности, в автономности местной иммунологической реактивности по отношению к системному иммунитету необходимо отдавать приоритет местному мукозальному иммунитету и местному врождённому клеточному иммунитету в понимании иммунологических механизмов, обеспечивающих одновременно развитие беременности и инфекционного процесса. Ведущую роль в этих процессах играют клеточные рецепторы врождённого иммунитета. Как отдельные члены, так и комбинация этих рецепторов могут создавать не только быструю защиту от патогенов путем активации врожденной иммунной системы, но и распознавать практически все основные типы патогенов: бактерий, вирусов, грибов, простейших и гельминтов. TLR запускают развитие инфекционного и неинфекционного процессов в организме [1, 2, 3, 4].

Целью исследования является установление диагностической, прогностической и патогенетической значимости экспрессии генов TLR при уrogenитальных инфекциях у беременных.

Материалы и методы

Обследовано 89 пациенток I, II триместров гестации, в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $27,5 \pm 5,6$ лет). Критериями включения пациенток в исследовательскую когорту явились: физиологическое наступление беременности, сроки гестации 8-20 недель, способность понять суть исследования, письменное согласие на проведение клинико-лабораторного обследования и обработку персональных данных, отсутствие эндокринных, аутоиммунных и генетических заболеваний. Критериями исключения из данного исследования явились: наличие инфекций: вирусные гепатиты В, С, ВИЧ, эндокринных, генетических, гемостатических и аутоиммунных заболеваний; прием глюкокортикостероидных и цитостатических препаратов; пациентки ранее проходившие по программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); пациентки с многоплодной беременностью.

Всем пациенткам помимо стандартного общеклинического обследования проводилось: микроскопическое исследование мазка отделяемого половых путей (из трех точек: уретра, влагалище, цервикальный канал); бактериологический посев вагинального содержимого; твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) наборами ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск, с целью определения титров специфических антител к вирусу простого герпеса 1,2 типов (ВПГ1; 2), цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу Эбштейна-Барр (ВЭБ). Для определения ВПГ1, 2, ЦМВ, ВЭБ, изучения спектра возбудителей урогенитальных инфекций (УГИ) в крови и соскобах со слизистых урогенитального тракта (эндоцервикса) применялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием коммерческих тест-систем ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Установление типов микробиоценозов слизистых, оценка состояния мукозального иммунитета, наличие или отсутствие клинических проявлений невынашивания беременности, характер течения беременности (неблагоприятный прогноз - иммунологическое отторжение плода или осложнённое течение беременности, или выкидыш; благоприятный прогноз - иммунологическое раздражение или нормальное развитие плода), наличие или отсутствие инфицированности и/или клинических проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний, а также оценку экспрессии генов TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-8 проводили согласно методологии, изложенной в учебном пособии и утвержденном в качестве новой медицинской технологии [5, 6, 7].

Статистический анализ. Подбор порога показателей экспрессии генов TLR осуществлялся при помощи итерационных вычислений специфичности и чувствительности признака на основании доли пациентов с истинно положительными и отрицательными результатами [8]. Математическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики (пакет Statistica 8.0. и MS Office Excel 2010). По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) с средним квадратическим отклонением изученных показателей. Сравнение групп в случае количественных и порядковых признаков проводили с помощью двустороннего t критерия Стьюдента для независимых переменных с вероятностью P=95%. Сравнение групп номинальных признаков проводили с помощью критерия χ^2 - Пирсона с поправкой Йетса и, если хотя бы одна частота была менее 5, - точного

метода Фишера. Для оценки взаимосвязи использовали корреляцию Спирмена (при $rs \geq 0,7$ связь считали сильной; при $0,5 \leq rs < 0,7$ связь являлась средней; при $rs < 0,5$ связь считали слабой. Если $rs=0$ - линейная связь отсутствует) и χ^2 - Пирсона. Нулевую гипотезу отвергли при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта у беременных из 89 беременных у 55 (62%) - группа 1- регистрируются срочные роды, у 24 (27%) - группа 2 - преждевременные роды (различия между группами 1 и 2 достоверны - $\chi^2= 20,48$, $p < 0,001$), у 10 (11%) - группа 3 - прерывание беременности и выкидыш (различия между группами 1 и 3, 3 и 4 достоверны - $\chi^2= 46,92$, $p < 0,001$; $\chi^2= 15,76$, $p < 0,001$). О состоянии и характере моно- или полиинфицированности свидетельствует высев для бактерий (≥ 4 Lg КОЕ на г/мл), для вирусов положительная полимеразная цепная реакция-ПЦР (в клиническом материале соскобе со слизистых и/или крови); положительный иммуноферментный анализ -ИФА- IgM и IgG -антитела; IgM антитела достоверно чаще выявляются при преждевременных родах и прерывании беременности и выкидыше (различия достоверны между группами 1 и 2 - $\chi^2= 9,23$ при $p < 0,01$, группами 2 и 3 - $\chi^2= 5,47$ при $p < 0,05$). Из 89 беременных у 54 (61%) пациенток регистрируются инфицирование и клинические проявления урогенитальных инфекций (острые респираторные инфекционно-воспалительные инфекции - ОРВИ, лабиальный герпес и другие проявления генитального герпеса рецидивирующего и не рецидивирующего характера в течении срока беременности), а у 35 (39%) - только инфицирование (различия достоверны - $\chi^2= 7,28$ при $p < 0,01$). В 100% случаев рецидивирующий характер клинических проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний в течении беременности регистрировался при преждевременных родах и прерывании беременности и выкидыше. При преждевременных родах и прерывании беременности и выкидыше у пациенток установленное инфицирование в 100% случаев сочетается с клиническими проявлениями инфекции, а при срочных родах - только в 20% (достоверны различия между группами 1 и 2 - $\chi^2= 24,90$ при $p < 0,001$, между группами 2 и 3 - $\chi^2= 11,90$ при $p < 0,001$). Наибольшую диагностическую значимость имеет иммуноферментный анализ и меньшую - классическая ПЦР (целесообразно использовать в диагностике инфек-

ций количественную ПЦР). У всех беременных регистрируется полиинфицированность. При этом, интенсивность инфицированности (два и более патогена) не определяет выраженность инфекционного процесса. В 100% случаев верифицируются смешанные инфекционно-воспалительные заболевания вирусно-бактериальной этиологии. Одновременно в группах 1, 2 и 3 в 87%, 92% и 90% случаях регистрируется вирус Эпштейн-Бар, в 80%, 87% и 90% случаев – вирус герпеса I и II типа, в 91%, 96% и 100% - цитомегаловирус, соответственно. При этом в группе 1 (срочные роды) в 65% случаев (35 беременных) регистрируется вирус герпеса первого типа и в 35% случаев (19 беременных) верифицируются одновременно вирус герпеса первого и второго типов; в группе 2 (преждевременные роды) в 71% случаев (17 беременных) регистрируется вирус герпеса первого типа и в 29% случаев (7 беременных) верифицируются одновременно вирус герпеса первого и второго типов (различия между группами достоверны: в случае регистрации одного типа вируса герпеса - $\chi^2=8,18$ при $p < 0,01$ и в случае регистрации двух типов вируса герпеса $\chi^2=6,75$ при $p < 0,01$). Из 89 беременных в 41% случаев (36 беременных) высевались возбудители бактериальной природы, в 57% случаев (51 беременных) верифицировались патогены (бактерии, микоплазмы, уреаплазмы и т.д.) в соскобном материале из урогенитального тракта (различия между результатами исследований достоверны - $\chi^2=4,41$ при $p < 0,05$), в 100% процентах случаев бактериальные клетки патогенов выявлялись в мазках из цервикального канала. Следовательно, у пациенток с урогенитальными инфекциями превалировало инфицирование вирусными патогенами по сравнению с бактериальными; при преждевременных родах и прерывании беременности и выкидыше достоверно чаще определялись одновременно вирусы герпеса первого и второго типов, а также внутриклеточные бактериальные патогены по сравнению с беременными с срочными родами. Интересным является факт частого одновременного выявления вирусов герпеса первого и второго типов у беременных.

Смешанный вирусно-бактериальный характер инфицированности у беременных на ранних сроках гестации также подтверждается показателями уровней экспрессии генов TLR [6] в клиническом материале из цервикального канала беременных (TLR-2 и TLR-4 рецепторы ответственны за контакт с бактериальными агентами, а TLR-3 и TLR-8 – за контакт с вирусными агентами).

Выявлена средняя корреляционная зависимость ($r = 6$) между уровнями экспрессии генов TLR-2 и TLR-4, высокая степень корреляции ($r = 7$) - между TLR-2 и TLR-3, TLR-2 и TLR-8 ($r = 8$), TLR-3 и TLR-4 ($r = 8$), TLR-4 и TLR-8 ($r = 8$), TLR-3 и TLR-8 ($r = 8$). Установлено достоверное преобладание уровней экспрессии генов TLR-2, TLR-4, TLR-8 в клетках цервикального канала среди инфицированных пациенток с выраженной клинической картиной урогенитальных инфекций по сравнению с инфицированными пациентками без клинических проявлений. Без клинических проявлений уровни экспрессии генов: TLR-2- $18,45 \pm 1,99$ ОЕ, TLR-4- $19,73 \pm 2,52$ ОЕ, TLR-8- $20,79 \pm 3,22$ ОЕ; при наличии клинических проявлений уровни экспрессии генов колебались: TLR-2- $21,81 \pm 1,11$ - $20,81 \pm 1,91$ ОЕ, TLR-4- $23,15 \pm 1,7$ - $22,1 \pm 2,07$ ОЕ, TLR-8- $24,61 \pm 1,69$ - $30,28 \pm 6,97$ ОЕ; при прерывании беременности: TLR-2- $21,92 \pm 1,42$ ОЕ, TLR-4- $25,75 \pm 2,25$ ОЕ, TLR-8- $30,28 \pm 6,97$ ОЕ. Повышение экспрессии генов связано с активностью воспалительного процесса, направленного на элиминацию патогенов из организма. Выявленная инфицированность беременных не приводит сама по себе к прерыванию беременности. Однако, если инфицированность развивается на фоне выраженных клинических проявлений урогенитальных инфекций с максимальной активизацией экспрессии генов рецепторов клеточного врожденного иммунитета, то она способствует повышению частоты прерывания беременности и выкидышей. Увеличение экспрессии генов TLR приводит к активации синтеза антимикробных пептидов и провоспалительных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа, что приводит к таким осложнениям как невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, различные коагулопатии во время беременности. На фоне многофакторности механизмов патогенеза прерывания беременности, дополнительная максимальная активизация экспрессии генов TLR (выше физиологически допустимого для нормального развития беременности уровня) дополнительными внешними факторами, например, инфекциями на фоне клинических проявлений, может являться отягчающим патогенетическим фактором невынашивания. Следовательно, показатели уровней экспрессии TLR могут прогнозировать исход течения беременности (прерывание беременности, выкидыш) на фоне урогенитальных инфекций [9].

У 89 беременных с урогенитальными инфекциями частота выявления вируса герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов была

одинаковой. Из 89 беременных (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) у 37 пациенток с наличием вируса герпеса I типа экспрессия генов TLR-3 ($21,48 \pm 1,87$ OE) была достоверно при $p < 0,05$ ниже при сравнении с 5 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при отсутствии у них вирусов герпеса экспрессия генов TLR-3 ($24,00 \pm 1,60$ OE); у 41 пациентки с наличием ассоциации вируса герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-8 ($24,68 \pm 2,49$ OE) была достоверно при $p < 0,05$ выше при сравнении с 6 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при наличии у них ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-8 ($14,34 \pm 7,34$ OE), а также была достоверно при $p < 0,05$ ниже при сравнении с 5 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при отсутствии у них вирусов герпеса экспрессия генов TLR-8 ($25,56 \pm 1,50$ OE); у 78 беременных с наличием вируса герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-2 ($20,49 \pm 1,07$ OE) была достоверно при $p < 0,05$ выше при сравнении с 23 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при наличии у них ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-2 ($17,79 \pm 2,29$ OE); у 78 беременных с наличием вируса герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-2 ($20,49 \pm 1,07$ OE), TLR-3 ($21,72 \pm 1,10$ OE), TLR-8 ($23,86 \pm 1,69$ OE) была достоверно при $p < 0,05$ ниже при сравнении с 5 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при отсутствии у них вирусов герпеса экспрессия генов TLR-2 ($21,48 \pm 2,40$ OE), TLR-3 ($24,72 \pm 1,60$ OE), TLR-8 ($25,56 \pm 1,50$ OE).

Из 89 беременных среди 28 пациенток со срочными родами на фоне инфицирования и без клинических проявлений урогенитальных инфекций у 17 беременных с выявленным вирусом герпеса I типа регистрировалось снижение экспрессии гена TLR-3 ($19,90 \pm 3,27$ OE) по сравнению с 5 пациентками без вируса герпеса ($24,00 \pm 1,60$ OE) при $p < 0,05$; у 6 пациенток с ассоциацией вирусов герпеса I и II типов регистрировалось снижение экспрессии гена TLR-8 ($14,30 \pm 7,34$

OE) по сравнению с 5 пациентками без вируса герпеса ($25,60 \pm 1,50$ OE) при $p < 0,05$; у 23 с одновременно выявленными вирусами герпеса I типа и ассоциацией вирусов герпеса I и II типов регистрировалось снижение экспрессии генов TLR-2 ($17,80 \pm 2,29$ OE), TLR-3 ($19,50 \pm 2,72$ OE) и TLR-8 ($19,50 \pm 3,90$ OE) по сравнению с 5 пациентками без вируса герпеса ($21,50 \pm 2,40$ OE), ($24,00 \pm 1,60$ OE) и ($25,6 \pm 1,50$ OE), соответственно, при $p < 0,05$. Из 89 беременных среди 47 пациенток со срочными родами на фоне инфицирования и клинических проявлений урогенитальных инфекций у 17 с выявленной ассоциацией вирусов герпеса I и II типов регистрировалось снижение экспрессии генов TLR-8 ($21,80 \pm 3,36$ OE) по сравнению с 7 пациентками без вируса герпеса ($25,60 \pm 1,09$ OE) при $p < 0,05$; у 40 беременных с выявленными вирусами герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов регистрировалось снижение экспрессии генов TLR-3 ($21,60 \pm 1,69$ OE) и TLR-8 ($22,40 \pm 2,23$ OE) по сравнению с 7 пациентками без вируса герпеса ($24,30 \pm 1,25$ OE) и ($25,60 \pm 1,09$ OE), соответственно, при $p < 0,05$.

У 20 беременных со срочными родами (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) в одинаковом проценте случаев встречались вирус герпеса I типа и ассоциация вирусов герпеса I и II типов. При этом, частота регистрации вируса герпеса I типа при срочных родах (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) и срочных родах (инфицированные, без клинических проявлений урогенитальных инфекций), преждевременных родах (инфицированные и с клиническими проявлениями), прерывании беременности (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) не отличалась; частота регистрации ассоциации вирусов герпеса I и II типов при срочных родах (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций), преждевременных родах (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций), прерывании беременности (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) не отличалась; частота регистрации ассоциации вирусов герпеса I и II типов при срочных родах (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) - 11 пациенток была достоверно выше по сравнению со срочными родами (инфицированные, без клинических проявлений урогенитальных инфекций) - 6 из 28 пациенток - $\chi^2 = 4,37$ при $p < 0,05$. Из 20 беременных со срочными

родами (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) у 8 пациенток с наличием вируса герпеса I типа экспрессия генов TLR-3 ($22,75 \pm 3,07$ ОЕ) была достоверно при $p < 0,05$ ниже при сравнении с 5 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при отсутствии у них вирусов герпеса экспрессия генов TLR-3 ($24,00 \pm 1,60$ ОЕ); при верификации у 11 пациенток из 20 беременных ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-8 ($25,18 \pm 0,81$ ОЕ) была достоверно при $p < 0,05$ выше при сравнении с 6 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при наличии ассоциации вируса герпеса I и II типов TLR-8 ($14,34 \pm 7,34$ ОЕ); при верификации у 19 пациенток из 20 беременных вирусов герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-2 ($21,72 \pm 1,22$ ОЕ), TLR-4 ($23,02 \pm 1,78$ ОЕ), TLR-3 ($23,33 \pm 1,31$ ОЕ), TLR-8 ($24,59 \pm 1,79$ ОЕ) была достоверно при $p < 0,05$ выше при сравнении с 23 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при наличии вируса герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов регистрировалась экспрессия генов TLR-2 ($17,79 \pm 2,29$ ОЕ), TLR-4 ($19,10 \pm 2,95$ ОЕ), TLR-3 ($19,49 \pm 2,72$ ОЕ), TLR-8 ($19,47 \pm 3,90$ ОЕ), соответственно; при верификации у 19 пациенток из 20 беременных вирусов герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-2 ($21,72 \pm 1,22$ ОЕ), TLR-3 ($23,33 \pm 1,31$ ОЕ), TLR-8 ($24,59 \pm 1,79$ ОЕ) была достоверно при $p < 0,05$ ниже при сравнении с 5 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при отсутствии у них вируса герпеса TLR-2 ($21,48 \pm 2,40$ ОЕ), TLR-3 ($24,00 \pm 1,60$ ОЕ), TLR-8 ($25,56 \pm 1,50$ ОЕ), соответственно.

У 23 беременных со преждевременными родами (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) вирус герпеса I типа - 14 пациенток встречался достоверно чаще, чем ассоциация вирусов герпеса I и II типов - 6 пациенток - $\chi^2 = 4,33$ при $p < 0,05$. При этом, частота регистрации вируса герпеса I типа при преждевременных родах (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций), прерывании беременности (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) и срочных родах

(инфицированные, без клинических проявлений урогенитальных инфекций) не отличалась; частота регистрации ассоциации вирусов герпеса I и II типов при преждевременных родах (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) - 6 пациенток встречалось достоверно реже, чем ассоциация вирусов герпеса I и II типов при прерывании беременности (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) - 7 пациенток из 10 - $\chi^2 = 3,94$ при $p < 0,05$; при этом, частота регистрации ассоциации вирусов герпеса I и II типов при преждевременных родах (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) и срочных родах (инфицированные без клинических проявлений урогенитальных инфекций) не отличалась. Из 23 беременных с преждевременными родами (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) - 14 пациенток с наличием вируса герпеса I типа экспрессия генов TLR-3 ($21,27 \pm 2,71$ ОЕ) была достоверно при $p < 0,05$ снижена при сопоставлении с 5 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при отсутствии у них вирусов герпеса экспрессия генов TLR-3 ($24,00 \pm 1,60$ ОЕ); у 6 пациенток с наличием ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-8 ($23,05 \pm 5,55$ ОЕ) была достоверно при $p < 0,05$ снижена при сопоставлении с 5 пациентками при отсутствии у них вирусов герпеса из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) экспрессия генов TLR-8 ($25,56 \pm 1,50$ ОЕ); у 20 пациенток с наличием ассоциации вируса герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-2 ($21,01 \pm 2,17$ ОЕ), TLR-3 ($21,33 \pm 2,13$ ОЕ), TLR-8 ($22,90 \pm 2,77$ ОЕ) была достоверно при $p < 0,05$ снижена при сопоставлении с 5 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при отсутствии у них вирусов герпеса экспрессия генов TLR-2 ($21,48 \pm 2,40$ ОЕ), TLR-3 ($24,00 \pm 1,60$ ОЕ), TLR-8 ($25,56 \pm 1,50$ ОЕ).

У 10 беременных с прерыванием беременности и выкидышем (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) имела место тенденция превалирования ассоциации вирусов герпеса I и II типов - 7 пациенток над вирусом герпеса I типа - 2 пациентки. При этом, частота регистрации вируса герпеса I типа при прерывании беременности (инфицированные и

с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) и срочных родах (инфицированные) не отличалась; частота регистрации ассоциации вирусов герпеса I и II типов при прерывании беременности и выкидыше (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) - 7 пациенток встречалось достоверно чаще, чем ассоциация вирусов герпеса I и II типов при срочных родах (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) - 6 пациенток из 28 беременных - $\chi^2 = 5,71$ при $p < 0,05$. Из 10 беременных с прерыванием беременности и выкидышем (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) у 7 пациенток с наличием ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-4 ($25,31 \pm 2,63$ OE), TLR-8 ($31,89 \pm 9,75$ OE) была достоверно при $p < 0,05$ выше при сопоставлении с 6 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при наличии ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-4 ($17,50 \pm 5,40$ OE), TLR-8 ($14,34 \pm 7,34$ OE); у 7 пациенток с наличием ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-8 ($31,89 \pm 9,75$ OE) была достоверно при $p < 0,05$ выше при сопоставлении с 5 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при отсутствии у них вирусов герпеса экспрессия генов TLR-8 ($25,56 \pm 1,50$ OE); у 9 пациенток с наличием вируса герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-2 ($21,89 \pm 1,58$ OE), TLR-4 ($25,27 \pm 2,28$ OE), TLR-8 ($30,19 \pm 7,80$ OE) была достоверно при $p < 0,05$ выше при сопоставлении с 23 пациентками из 28 беременных со срочными родами (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) при наличии у них вирусов герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов экспрессия генов TLR-2 ($17,79 \pm 2,29$ OE), TLR-4 ($19,10 \pm 2,95$ OE), TLR-8 ($19,47 \pm 3,90$ OE).

Таким образом, у беременных с урогенитальными инфекциями независимо от наличия или отсутствия у них клинических проявлений урогенитальных инфекций регистрируется сниженная экспрессия генов TLR-2, TLR-4, TLR-3 и TLR-8 при выявлении вирусов герпеса I типа, или ассоциации вирусов герпеса I и II типов, или сочетания вирусов герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов при сравнении с беременными без выявленных у них вирусов герпеса. Снижение экспрессии генов TLR наиболее

выражено в группе беременных без клинических проявлений. Однако, наличие клинических проявлений на фоне инфицированности, а также одномоментное выявление вируса герпеса I типа, или ассоциации вирусов герпеса I и II типов, или сочетания вирусов герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов сопровождаются более высокими уровнями экспрессии генов при нарастании уровня экспрессии генов TLR в зависимости от типов и сочетания типов вируса герпеса: I тип < ассоциации вирусов герпеса I и II типов < сочетания вирусов герпеса I тип и ассоциации вирусов герпеса I и II типов. Подтверждается роль вирусов герпеса как индикатора состояния общей и иммунологической реактивности организма: появление клинических проявлений герпеса свидетельствует об их нарушении. У беременных с прерыванием беременности и выкидышем (инфицированные и с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций) регистрируется повышенная экспрессия генов TLR-2, TLR-4, TLR-3 и TLR-8 при выявлении вирусов герпеса I типа, или ассоциации вирусов герпеса I и II типов, или сочетания вирусов герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов при сопоставлении с беременными (инфицированные и без клинических проявлений урогенитальных инфекций) без верификации у них вирусов герпеса. Причём, в группах пациентов с одномоментным наличием у них вируса герпеса I типа и ассоциации вирусов герпеса I и II типов регистрируется дополнительно к экспрессии генов TLR-3 и TLR-8 и экспрессия генов TLR-2 и TLR-4 с динамикой экспрессии генов, аналогичной экспрессии генов TLR-3 и TLR-8. Следовательно, вирусы герпеса (их наличие или отсутствие) у беременных с урогенитальными инфекциями служат маркерами течения инфекционного процесса. Сниженная экспрессия генов TLR при наличии вирусов герпеса у беременных обусловлена угнетающим влиянием беременности на реакцию рецепторов врождённого иммунитета, сопровождающимся хронизацией течения урогенитальных инфекций. При этом, срочные и преждевременные роды завершаются рождением ребёнка. Повышенная экспрессия генов TLR при наличии вирусов герпеса сопровождается острым течением урогенитальных инфекций (при уровне экспрессии генов TLR-8 выше ($25,6 \pm 1,5$ OE) урогенитальные инфекции становятся триггером преждевременных родов и развития прерывания беременности), в ряде случаев сопровождающимся преждевременными родами и прерыванием беременности и вы-

кидышем. Таким образом, при урогенитальных инфекциях у беременных уровни экспрессии генов TLR-2 - 21,2 ОЕ и выше, TLR-4 – 23,0 ОЕ и выше, TLR-8 – 25,7 ОЕ и выше свидетельствуют о высокой степени выраженности инфекционного процесса с клиническими проявлениями урогенитальных инфекций, а при установлении

уровней экспрессии генов TLR-8 26 ОЕ и ниже верифицируется хроническое течение урогенитальных инфекций, а при уровнях экспрессии генов TLR-8 выше 26 ОЕ верифицируется острое течение урогенитальных инфекций, уровень TLR-8 выше 28 ОЕ является предиктором наступления прерывания беременности и выкидыша.

Литература

1. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Изд. 2-е. / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. М.: «МЕДпресс-информ»; 2009.
2. Новое в физиологии мукозального иммунитета /Под ред. А.В. Караулова, В.А. Алёшкина, С.С. Афанасьева, Ю.В. Несвижского. М., Издательство Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; 2015.
3. Хламидийная инфекция. Новые аспекты патогенеза, иммунологии, верификации и лечения инфекции у человека и приматов / Под ред. А.В. Караулова, С.С. Афанасьева, В.А. Алёшкина, Б.А. Лапина. М.: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; 2012.
4. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. Л: Медицина; 1978.
5. Воропаева Е.А., Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А., Макаров О.В., Несвижский Ю.В. и др. Оценка микробиоценоза влагалища при акушерской и гинекологической патологии (новая медицинская технология). ФС № 2009/187 от 17. 07. 2009. Москва-Астрахань: Изд-во Астраханской государственной медицинской академии; 2012.
6. Микробиоценозы и здоровье человека /Под ред. В.А. Алёшкина, С.С. Афанасьева, А.В. Караулова. М., Издательство «Династия»; 2015.
7. Караулов А.В., С.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, В.А. Алёшкин, М.С. Афанасьев, Е.А. Воропаева и др. Мукозальный иммунитет и колонизационная резистентность слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях. Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Регистрационный номер рецензии Координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки»: № 048 ЭКУ от 15 декабря 2016 г. М.: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; 2017.
8. Гринхальд Т. Основы доказательной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
9. Афанасьев С.С., Алёшкин В.А., Караулов А.В., Афанасьев М.С., Воропаева Е.А., Метельская В.А. и др. Способ оценки состояния мукозального иммунитета слизистых открытых полостей различной локализации при прогнозировании течения инфекционно-воспалительных процессов и способ коррекции инфекционно-воспалительных процессов. Патент РФ № 2556958; 2015. (Россия).

Сведения об авторах:

Бондаренко Наталья Леонидовна, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра клинической аллергологии и иммунологии, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии, тел. 8-903-731-75-58, E-mail: bondarenkomed@yandex.ru; Афанасьев Станислав Степанович, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора, тел. 8-903-667-20-68, E-mail: afanasievss409.4@bk.ru; Алешкин Владимир Андрианович, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор биологических наук, директор, тел. 8-985-998-01-22, E-mail: info@gabrich.com; info@gabrich.com.

Поступила 19.07.2017 г.