

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Омарова С.М.¹, Алиева А.И.¹, Исаева Р.И.¹, Акаева Ф.С.¹, Миронов А.Ю.^{2,3}, Митрохин С.Д.^{2,4}

ИММУННЫЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 367000, Махачкала, Россия;

³ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

³ФГБУ Академия постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, 115682, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, 123423, Москва, Россия

Проникновение в женские половые пути возбудителей инфекции сопряжено с развитием цервицита. В большинстве случаев – это возбудители инфекции, передающиеся половым путём (ИППП). Высокий уровень вирусной и бактериальной нагрузки при исследовании клинического материала от женщин с инфекционно-воспалительной патологией (ИВП) шейки матки влияет на активность реакций врождённого иммунитета. Обследованы 76 пациенток репродуктивного возраста, из них 36 женщин с ИВП шейки матки и 40 женщин группы сравнения. Дисбаланс микробиоценоза может сопровождаться иммунными и микробиологическими нарушениями. Цель исследования – изучить иммунные и микробиологические нарушения у женщин с инфекционно-воспалительной патологией шейки матки. Для достижения цели поставлены задачи: выявить связь между уровнем экспрессии генов TLR₂ и TLR₄ в эпителиальных клетках цервикального канала женщин, в которых определяются УПИМ, определить видовой спектр и этиологическую значимость микробиоты бактериальной биоплёнки слизистой оболочки шейки матки в патогенезе цервицитов у женщин репродуктивного возраста. Установлено, что определение показателей врождённого иммунитета, таких как интерфероны в сыворотке крови и экспрессия рецепторов TLR₂ и TLR₄, с изучением их баланса с учётом провоспалительных и противовоспалительных свойств при ИВП шейки матки имеет важное прогностическое значение. Повышение уровня ответной иммунной реакции в виде гиперстимуляции антигенов возбудителей этой инфекции ведёт к хронизации воспалительного процесса в урогенитальном тракте, рубцеванию тканей, что может играть важную роль в развитии бесплодия и прерывания беременности у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания; слизистая оболочка шейки матки; иммунные и микробиологические нарушения.

Для цитирования: Омарова С.М., Алиева А.И., Исаева Р.И., Акаева Ф.С., Миронов А.Ю., Митрохин С.Д. Иммунные и микробиологические нарушения у женщин с инфекционно-воспалительной патологией шейки матки. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (5): 309-314. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-309-314>

Для корреспонденции: Алиева А.И., д-р мед. наук, доц., проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии; e-mail: aminamag@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 15.12.2021

Принята к печати 15.02.2022

Опубликовано 21.05.2022

Omarova S.M.¹, Alieva A.I.¹, Isaeva R.I.¹, Akayeva F.S.¹, Mironov A.Yu.^{3,4}, Mitrokhin S.D.²

IMMUNE AND MICROBIOLOGICAL DISORDERS IN WOMEN WITH INFECTIOUS AND INFLAMMATORY PATHOLOGY OF THE CERVIX

¹Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 367000, Makhachkala, Russia;

²G. N. Gabrichevskogo Moscow research institute for epidemiologyµbiology, 125212, Moscow, Russia;

³Federal scientific and clinical center for specialized types of medical care and medical technologies FMBA, 115682, Moscow, Russia;

⁴GBUZ «City clinical hospital № 67», 123423, Moscow, Russia

Penetration into the female genital tract of infectious agents is associated with the cause of the onset of cervicitis. In most cases, these are sexually transmitted diseases (STDs). A high level of viral and bacterial load in the study of clinical material from women with infectious and inflammatory pathology (IVP) of the cervix affects the activity of innate immunity reactions. The total number of examined patients was 76 patients of reproductive age, of which 36 women with cervical IVP and 40 women made up the comparison group. The imbalance of microbiocenosis can be accompanied by immune and microbiological disorders. The aim of the study was to study immune and microbiological disorders in women with infectious and inflammatory pathology of the cervix. To achieve the goal, the following tasks were set: to identify the relationship between the expression level of TLR2 and TLR4 genes in the epithelial cells of the cervical canal of women in which UPM is determined. To determine the species spectrum and etiological significance of the microbiota of bacterial biofilm of the cervical mucosa in the pathogenesis of cervicitis in women of reproductive age. It has been established that the determination of indicators of innate immunity, such as interferons, in blood serum and the expression of TLR2 and TLR4 receptors, with the study of their balance, taking into account the pro-inflammatory and anti-inflammatory properties in IVP of the cervix, has an important prognostic value. An increase in the level of the immune response in the form of hyperstimulation of antigens of IVP pathogens leads to the chronization of the inflammatory process in the urogenital tract, to scarring of tissues, which can play an important role in the development of infertility and termination of pregnancy in women of reproductive age.

Key words: infectious and inflammatory diseases; cervical mucosa; immune and microbiological disorders.

For citation: Omarova S.M., Alieva A.I., Isaeva R.I., Akayeva F.S. Mironov A.Yu. Mitrokhin S.D. Immune and microbiological disorders in women with infectious and inflammatory pathology of the cervix. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (5): 309-314 (in Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-309-314>

For correspondence: Alieva A. I., Doctor of Medical Sciences, professor, of the department of microbiology, virusology and immunology; e-mail: aminamag@mail.ru

Information about authors:

Omarova S.M., <https://orcid.org/0000-0002-4034-0742>;
Alieva A.I., <https://orcid.org/0000-0003-2665-9981>;
Isaeva R.I., <https://orcid.org/0000-0001-5959-2125>;
Akayeva F.S., <https://orcid.org/0000-0002-1356-1013>;
Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4148-0752>;
Mitrokhin S.D., <https://orcid.org/0000-0001-5127-1060>.

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 15.12.2021

Accepted 15.02.2022

Published 21.05.2022

Введение. Заболевания урогенитального тракта в Российской Федерации являются одними из важных причин обращений пациентов на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи населению [1].

Слизистая оболочка шейки матки является барьером между верхним отделом урогенитального тракта женщин и окружающей средой. Она постоянно подвергается воздействию повреждающих факторов. Высоким агрессивным антигенным воздействием на слизистую оболочку шейки матки обладают возбудители инфекций, передаваемых половым путём [2]. Этиологическая структура цервицитов, которые чаще выявляются у женщин репродуктивного возраста (до 70% случаев), постоянно изменяется. В структуре хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) цервикального канала доминируют цервициты, вызванные *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, вирусами папилломы человека (ВПЧ) и простого герпеса (ВПГ) 2 серотипа [2, 3]. В большинстве случаев ИВЗ урогенитального тракта ведут к нарушению репродуктивной функции. Заболевания репродуктивной системы могут быть вызваны и условно-патогенными микроорганизмами (УПМ).

Дисбаланс микробиоценоза может сопровождаться микробиологическими и иммунными нарушениями, клиническими проявлениями, степень выраженности которых варьирует от бессимптомного течения до тяжёлого воспаления. При неблагоприятных условиях УПМ могут вызывать тяжёлое воспаление слизистой оболочки шейки матки, которое ведёт к ряду осложнений: бесплодию, угрозе прерывания беременности, частым самопроизвольным абортam, патологии плаценты, внутриутробной инфекции (ВУИ) плода [2 – 4].

Первая линия иммунной защиты организма человека – Toll-подобные рецепторы (TLR), т. е. система врождённого иммунитета. TLR способны распознавать консервативные структуры бактерий, вирусов, грибов, простейших, вещества, образующиеся при повреждении клеток организма хозяина. TLR усиливают локальный синтез цитокинов, простагландинов, хемокинов, антимикробных пептидов, включают механизм воспалительного иммунного ответа. Иницирование TLRs ведёт к продукции эффекторных факторов эпителиальными клетками: провоспалительных цитокинов, антимикробных пептидов, молекул адгезии, белков острой фазы и

др. Эпителиоциты влажной части шейки матки и эндоцервикса экспрессируют все типы TLR. Экспрессия TLR₂ и TLR₄ меньше в нижних отделах женских половых путей по сравнению с верхними отделами. Выраженность иммунного ответа в нижних отделах женских половых путей снижена вследствие наличия нормальной микробиоты, в то время как в верхних отделах женских половых путей при проникновении микроорганизмов могут развиваться более выраженные иммунные реакции [4 – 8].

Воспалительные заболевания половых органов характеризуются рядом отличительных признаков: ростом удельного веса УПМ, развитием антибиотикорезистентности микроорганизмов, изменением клинической картины. Часто встречающиеся в последнее время стёртые формы, бессимптомное или атипичное течение урогенитальных микробных воспалений обусловлено комплексом факторов, среди которых, по мнению специалистов основными могут являться когнитивные явления, нарушения микроциркуляции и иннервации гениталий, инфекционные агенты, нарушение местного и системного иммунитета [10].

В последнее время выросло количество микоплазменной, хламидийной, вирусной и смешанной инфекции, борьба с которой представляет значительную проблему по причине развивающейся резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП) и особенностями ответных иммунных реакций организма. При исследовании микроскопическим методом биоматериала из влажной и отделяемого шейки матки у пациенток выявляется смешанная микробиота с преобладанием *Staphylococcus* spp. и грибов рода *Candida* spp., что может являться причиной воспалительного процесса в шейке матки [11].

Грибы рода *Candida* spp., составляющие нормальную микробиоту слизистой оболочки половых органов у женщин, выделяются в 10-30% случаев из влажной здоровых небеременных женщин. В составе полимикробных ассоциаций УПМ, грибы *Candida* spp. обнаруживаются в 30% случаев у женщин, обратившихся к гинекологу с жалобами на выделения из влажной [12].

Распространение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин фертильного возраста, снижение неспецифической резистентности в значительной степени ведут к длительной персистенции микробных патогенов в организме женщин и к росту

частоты внутриутробных инфекций [13, 14]. Передаваемые половым путём, ИВЗ органов малого таза, и инфекционные осложнения приводят к хронизации процесса с изменениями клеток, в том числе, и малигнизацией. Подобные процессы индуцируют инфекционные агенты, особенно ВПЧ.

В акушерской и гинекологической практике наблюдается определённое увеличение заболеваемости инфекциями и дисбиотическими нарушениями с ростом частоты встречаемости полирезистентных к АМП микроорганизмов. Аспектуальная структура микробиоты влагалища и шейки матки насчитывает более 300 различных видов микроорганизмов, многие из которых некультивируемые. Культуральным методом удаётся изолировать не более 1% всех микроорганизмов микробиоценоза влагалища и шейки матки. При этом не учитываются многие особенности взаимоотношений и многообразия микроорганизмов у женщин с гинекологическими заболеваниями, в частности ИВЗ шейки матки [15, 16].

Продолительно существующая проблема диагностики ИВЗ органов малого таза диктует необходимость установления этиологического агента воспаления, что позволяет подобрать этиотропное лечение с учётом антибиотикограммы выявленного инфекционного патогена.

Методы детекции микроорганизмов, методы регистрации сопутствующих осложнений не всегда учитываются в современных рекомендациях, в которых регламентируют перечень и алгоритм лабораторных исследований, что приводит к ложноотрицательным результатам.

Подавляющее большинство проведённых исследований дают полное основание для использования иммунологических методов для выявления группы пациенток с невыясненной этиологией гинекологических заболеваний, нуждающихся в углублённом многократном развёрнутом исследовании. Предложенное иммунологическое обследование увеличивает шансы успешной диагностики [17 – 19].

Цель исследования – изучить иммунные и микробиологические нарушения у женщин с ИВЗ шейки матки.

Материал и методы. В исследование включены 76 женщин репродуктивного возраста, обратившихся по поводу бесплодия и различных жалоб воспалительного характера. 1-ю группу составили 36 женщин с ИВЗ шейки матки и 40 женщин составили группу сравнения. Диагноз ИВЗ шейки матки смешанной этиологии подтверждён с учётом положительных результатов лабораторной диагностики с применением культурального метода – посев клинического материала осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ «Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии» WHO, 1994; определение чувствительности выделенных УПП к АМП, определяли диско-диффузионным методом в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04.

ДНК возбудителя выделяли с помощью сертифицированных коммерческих наборов «ДНК-сорб-А-М», «ДНК-сорб-В», «ДНК-сорб-С». Для ПЦР использованы коммерческие наборы ООО НПФ «Гентех» и ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора с учётом рекомендаций и инструкций фирмы-производителя (Москва).

Иммунные реакции в сыворотке крови у пациенток с ИВП шейки матки анализировали с помощью специ-

альных иммуноферментных и биохимических методов: уровень γ -интерферона с применением тест-системы γ -Интерферон-ИФА-БЕСТ; уровень интерлейкина-1 β ; интерлейкина 4 и 6 – с применением тест-систем «Pro-Con ИЛ-1 β », «Pro-Con ИЛ-4», «Pro-Con ИЛ-6», (Санкт-Петербург); показатели циркулирующих иммунных комплексов и лактоферина – с применением тест-систем «Лактоферрин-стрип D-4106» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Клинический материал брали при помощи цервикальных цитощёток «Юнона» (фирма «Симург», Беларусь). Из полученного клинического материала выделяли общую РНК методом кислородной экстракции. Проводили реакцию обратной транскрипции кДНК генов *TLR₂* и *TLR₄* на матрице мРНК с последующим определением количества копий кДНК при помощи ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) относительно 10^6 копий β -актина. Оценивали экспрессию генов *TLR₂*, *TLR₄*. В связи с различным числом наблюдений в каждой из групп для оценки статистической достоверности различий экспрессии генов в исследуемых группах использован непараметрический критерий Манна-Уитни [9].

Результаты и обсуждение. Как правило, при диагностике ИВЗ шейки матки необходим комплексный подход. Он предполагает ряд методов исследования, которые позволяют с точностью установить диагноз и составить наиболее эффективную схему лечения.

Актуальными для диагностики ИВЗ шейки матки являются следующие исследования:

- бактериоскопический (мазок на микробиоту);
- бактериологический (культуральный посев);
- ДНК-диагностика;
- иммунодиагностика.

Из бактерий у обследованных женщин с ИВЗ шейки матки чаще выделяли *Staphylococcus* spp. – 26,9% случаев, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* – в 21,8% случаев, 14,3% приходилось на микробные ассоциации двух и более возбудителей. Бактерии других родов и грибов рода *Candida*, выделены в 2,9% и 4,3% случаев, соответственно.

Высокоинформативной является ДНК-диагностика с использованием ПЦР. ПЦР позволяет обнаружить возбудителя в исследуемом материале, даже при крайне низкой его концентрации. Возбудители ИВЗ шейки матки детектированы методом ПЦР: в 8,2% случаев выявлены *Chlamydia* spp. и *Trichomonas* spp. – в 1,6% случаев, ВПЧ – в 13,5% случаев, *Neisseria gonorrhoeae* – в 1,2% случаев, *Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma* spp. – 2,3% и 1,9% случаев, соответственно, ВПГ – 53,7% случаев, цитомегаловирус (ЦМВ) – в 45,6% случаев. ВПГ и ЦМВ играют важную этиологическую роль в развитии микстинфекции у обследованной группы женщин.

В задачи исследования входило выявление связи между уровнем экспрессии генов *TLR₂* и *TLR₄* в эпителиальных клетках цервикального канала женщин, в которых определяются УПП – *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*.

Проведена детекция ДНК микроорганизмов в урогенитальном тракте методом ПЦР-РВ, которая показала наличие *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и др. При культуральном исследовании у 70% обследованных женщин с ИВЗ шейки матки выявлены возбудители персистирующей инфекции:

Таблица 1

Показатели иммуноглобулинов сыворотки крови в группах обследованных женщин

Иммуноглобулины, мкг/мл	Группа с ИВП (n=36)	Группа сравнения (n=40)
IgG	35,4±17,0	28±12,0
IgA	69,8±30,9	82±41,1
sIgA	163,6±72,8	146±48,1

Примечание. Здесь и в табл. 2,3: n – число обследуемых.

Таблица 2

Показатели иммуноглобулинов вагинального секрета обследованных женщин

Иммуноглобулины, мкг/мл	Группа с хроническим течением ИВЗ (n=20)	Группа с острым течением ИВЗ (n=16)	Группа сравнения (n=40)
IgG	504,1±3,3	1335,2±89,3	87,2±2,6
IgA	152,7±2,0	582,3±16,1	34,9±1,7
sIgA	452,3±23,6	2038,2±75,1	142,1±2,8

Ureaplasma urealyticum и *U. parvum* – 30% случаев; *Mycoplasma hominis* – 20% случаев; *Candida albicans*, *Escherichia coli*, представители родов *Proteus* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. – в 20% случаев. У 25% пациенток определена микст-инфекция, вызванная вирус-бактериальной ассоциацией; в 5% случаев выявлены вирусы: ЦМВ, ВПГ 1 и 2 типов, ВПЧ.

Обнаружение ВПГ варьировало от 52,4% до 7,7%, ЦМВ – в 45,6%-19,2% случаев, со значительным увеличением этих показателей в 1-й группе. Хламидии выявлялись от 39,8 до 35,5% случаев. Специфические IgG антитела к ЦМВ суммарно во всех группах выявлены у 79 из 100 женщин (76,6%) с высоким риском реактивации персистирующего вируса или развитием суперинфекции.

ДНК ЦМВ в материале из цервикального канала детектирована в 1-й группе обследованных в 45,6% случаев (47 из 100). Во 2-й группе обследованных ДНК ЦМВ обнаружена у 51 из 100 женщин (49,5%). Практически у всех женщин (97%) отмечается высокая частота вирусных, вирус-бактериальных инфекций и микозов.

Хроническая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) чаще всего встречалась в виде микст-инфекции с ВПГ и токсоплазмами (32%), что влияло на развитие персистирующего хронического ИВЗ шейки матки. ЦМВ и ВПГ выявлены в 22,3 и 29,1% случаев, соответственно; ЦМВ и *Chlamydia* spp. в 3,8% случаев; *Trichomonas* spp., *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp. в ассоциации с ЦМВ выявлены от 2,9 до 1,9% случаев, прочие патогены выявлены в 0,9-1,9% случаев.

Среди патогенов выделялись *Chlamydia* spp., как в монокультуре, так и в ассоциации с другими возбудителями ИППП, что вероятно связано с формированием осложнённого урогенитального анамнеза у обследованных женщин. Выявлена тенденция к возрастающей роли различных ассоциаций в развитии ИВЗ шейки матки у женщин в обеих обследованных группах: бактериальных, вирус-бактериальных, вирусных.

Развитие, тяжесть, локализация и распространённость патологического процесса, исход урогенитальной патологии определяется видом возбудителя, его патогенностью. Оценка иммунного статуса имеет важное прогностическое значение, как для постановки диагноза, так и для проведения эффективной терапии.

С целью выявления нарушений иммунного статуса при воспалительном процессе, в том числе и хронической инфекции, у женщин исследован комплекс иммунологических показателей – уровень иммуноглобулинов IgG, IgA, sIgA в сыворотке крови и в вагинальном секрете по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Установлено, что уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови обследованных женщин с ИВП шейки матки и здоровых женщин не имел существенных различий. Диагностически значимым оказалось исследование уровня IgG, IgA, sIgA в вагинальном секрете у пациенток с ИВЗ шейки матки (табл. 2).

Исследование концентрации IgG, IgA, sIgA показало повышение показателей по сравнению с контрольной группой. Более выраженное увеличение выявлено при остром течении заболевания: IgG (1335,2±89,3) мкг/мл, IgA (582,3±16,1) мкг/мл, sIgA (2038,2±75,1) мкг/мл, что значительно отличалось от показателей в группе с хроническим течением заболевания.

Можно предположить, что инфекционные патогены способны активировать местный иммунный ответ в определённом локальном отделе слизистой оболочки, что ведёт к повышению уровня иммуноглобулинов в вагинальном секрете. При этом, чем выше степень выраженности воспалительного процесса, тем больше выражена местная иммунная реакция.

У женщин с ИВЗ шейки матки изучена экспрессия генов TLRs в эпителиальных клетках цервикального канала (табл. 3).

В группе женщин с хроническим течением заболевания выявлено повышение уровня экспрессии генов TLR₂ и TLR₄, до 47,86±25,7 и 0,40±0,08 (*10⁵ количества копий к ДНК TLR₂ и TLR₄) относительно 10⁶ копий гена β-актина, соответственно, по сравнению с показателями женщин, входящих в группу контроля (TLR₂ – 19,95±11,80 и TLR₄ – 0,06±0,03). В группе с обострением ИВЗ отмечено более выраженное повышение экспрессии генов TLR₂ и TLR₄ до 52,48±16,67 и 1,35±0,43 (*10⁵ количества копий к ДНК TLR₂ и TLR₄) относительно 10⁶ копий гена β-актина, соответственно, по сравнению с уровнем экспрессии TLR₂ и TLR₄ женщин, входящих в группу контроля.

Полученные результаты свидетельствуют о более высоком количестве TLR₂ (50,12±22,30) (*10⁵ количества копий к ДНК TLR2) относительно 10⁶ копий гена

Экспрессия генов *TLRs* в эпителиоцитах цервикального канала у здоровых женщин и в группах с ИВЗ шейки матки

Показатели <i>TLRs</i> , мкг/м	Группа с хроническим течением ИВЗ (n=20)	Группа с острым течением ИВЗ (n=16)	Группа сравнения (n= 40)
<i>TLR</i> ₂	47,86±25,7	52,48±16,67	19,95±11,80
<i>TLR</i> ₄	0,40±0,08	1,35±0,43	0,06±0,03

β-актина по сравнению с *TLR*₄ (0,87±0,32) (*10⁵ количества копий к ДНК *TLR*₉) относительно 10⁶ копий гена β-актина в эпителиальных клетках слизистой оболочки цервикального канала у пациенток с ИВЗ шейки матки.

Можно предположить, что чем выше степень выраженности воспалительного процесса, тем больше выражена местная иммунная реакция, связанная с активацией защитных механизмов слизистых оболочек организма. Нормализация показателей мукозального иммунитета соответствовала восстановлению микробиотоза цервикального канала.

Установлено, что в эпителиальных клетках здоровых женщин также экспрессируются *TLRs*. В группе здоровых женщин в эпителиальных клетках слизистой оболочки цервикального канала уровень экспрессии генов *TLR*₂ составил – 149,7х10³ копий исследуемого гена относительно экспрессии гена актина, *TLR*₄ – 0,8х10³ копий исследуемого гена относительно экспрессии гена актина. Экспрессия гена *TLR*₂ сопоставима с показателями у женщин других исследуемых групп, в то время как показатель *TLR*₄ достоверно выше на порядок.

В группе сравнения у женщин, у которых обнаружены *U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *C. trachomatis* и др., получены данные по экспрессии рецепторов *TLR*₂ и *TLR*₄. Следует отметить, что клинических проявлений инфекционной патологии в этой группе не выявлено. В данной группе женщин уровень экспрессии генов *TLR*₂ составил – 379,9х10³ копий исследуемого гена относительно экспрессии гена актина, *TLR*₄ – 0,6х10³ копий исследуемого гена. Можно утверждать о достоверном увеличении показателя *TLR*₂ в 2,53 раза относительно такового в группе здоровых женщин, у которых возбудители инфекции не выявлены.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой вирусно-бактериальной нагрузке клинического материала от обследованных групп женщин, что, в свою очередь, влияет на активность иммунных реакций врожденного иммунитета, как при острой, так и при хронической урогенитальной инфекции шейки матки, с наличием дисбаланса в продукции интерферонов, как с увеличением провоспалительных видов, так и уровня экспрессии *TLRs*.

Заключение. Определение показателей врожденного иммунитета, таких как интерфероны в сыворотке крови и экспрессия рецепторов *TLR*₂ и *TLR*₄, с изучением их баланса с учётом провоспалительных и противовоспалительных свойств при ИВЗ шейки матки имеет важное прогностическое значение. Повышение уровня ответной иммунной реакции в виде гиперстимуляции антигенами возбудителей данной инфекции ведёт к хроническому течению воспалительного процесса в урогенитальном тракте, рубцеванию тканей, что может играть важную роль в развитии бесплодия и прерывания беременности у женщин репродуктивного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаева Л. М., Жеребятъева О. О., Михайлова Е. А., Киргизова С. Б., Махалова Г. О., Фомина М. В. И др. Иммуноферментная детекция уровня цитокинов для определения динамики течения воспалительного процесса. *Российский иммунологический журнал*. 2018; 12(21); 3: 195-8.
2. Ковальчук Л. В., Макаров О. В., Ганковская Л. В. Невынашивание беременности, инфекция, врождённый иммунитет. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
3. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г. Гинекология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
4. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Свитич О. А., Мироншиченкова А. М., Ганковский В. А. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, 2012; 2: 147-53.
5. Ганковская О. А., Ганковская Л. В., Сомова О. Ю., Зверев В. В. Toll-подобные рецепторы, распознающие лиганды вируса герпеса. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2009; 2:108-11.
6. Ганковская О. А., Бахарева И. В., Ганковская Л. В., Сомова О. Ю., Зверев В. В. Исследование экспрессии генов *TLR*₉, *NF-κB*, *ФНОα* в клетках слизистой цервикального канала беременных с герпесвирусной инфекцией. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2009; 2: 61-5.
7. Ганковская О. А., Зверев В. В., Лавров В. Ф., Блинкова Л. П., Ганковская Л. В., Кузнецов П. А. Изменение уровня экспрессии сигнальных рецепторов врождённого иммунитета при инфекции, вызванной *Candida albicans in vitro* и *in vivo*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2009; 3: 60-4.
8. Свитич О. А., Омарова С. М., Алиева А. И., Рассказова Н. Д., Зверев В. В., Исследование микрофлоры и врождённого иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей при внутриутробном инфицировании плода и пневмонии новорожденных. *Медицинская иммунология*. 2016; 18 (2): 163-70.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.
10. Жеребятъева О. О., Махалова Г. О., Киргизова С. Б., Кшнясева С. К., Миронов А. Ю., Михайлова Е. А. Мукозальный иммунитет и микрофлора репродуктивного тракта гинекологических больных до и после иммуномодулирующей терапии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (3):177-80.
11. Морева Ж. Г., Гончаров Д. Б., Миронов А. Ю., Васильев М. М. Смешанная инфекция у пациентки с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. *Проблемы медицинской микологии*. 2021; 23 (2):116.
12. Морева Ж. Г., Миронов А. Ю., Сащенко В. П., Васильев М. М. Рецидивирующий урогенитальный кандидоз у пациентки с трихомонадным цервицитом. *Успехи медицинской микологии*. 2019; 20: 276-81.
13. Морева Ж. Г., Миронов А. Ю., Гончаров Д. Б., Васильев М. М., Сащенко В. П. Распространённость *Trichomonas vaginalis*, вируса папилломы человека у женщин с заболеваниями репродуктивных органов и наличием *Toxoplasma gondii*. *Проблемы медицинской микологии*. 2020; 22 (3): 107.
14. Караулов А. В., Афанасьев С. С., Затевалов А. М., Несвижский Ю. В., Воропаева Е. А., Афанасьев М. С. И др. Дискриминантный анализ в установлении взаимозависимости патогенетических механизмов развития гестационных осложнений при урогенитальной инфекции беременных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 66 (7): 443-53.

MICROBIOLOGY

15. Радугина Н. В., Миронов А. Ю., Жиленкова О. Г., Селькова Е. П., Затевалов А. М., Мехтиев Э. Р. Сравнительная характеристика состояния микробиоценоза вагинального тракта и его функциональной активности при кандидозной, микоплазменной, ВПЧ-инфекции и бактериальном вагинозе. *Успехи медицинской микологии*. 2018;18: 52-61.
16. Морева Ж. Г., Гончаров Д. Б., Миронов А. Ю., Васильев М. М., Сащенко В. П., Иевлива Е. С. Клинико-лабораторные особенности токсоплазмоза у женщин с гинекологическими заболеваниями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62 (6):375-81.
17. Жеребятъева О. О., Михайлова Е. А., Миронов А. Ю., Махалова Г. О., Киргизова С. Б., Азнабаева Л. М., Махалов В. Ю. Сравнительная характеристика лабораторных методов диагностики урогенитальных воспалительных заболеваний. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11(20) (2): 308-10.
18. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. 2-е изд. Воробьев А.А., ред. Москва: Медицинское информационное агентство; 2015.
19. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х томах. Зверев В.В., Бойченко М.Н., ред. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
- infections *in vitro* and *in vivo*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2009; 3: 60-3. (in Russian)
8. Svitich O. A., Omarova S. M., Alieva A. I., Rasskazova N. D., Zverev V.V. Study of microflora and innate immunity of the mucous membranes of the upper respiratory tract during intrauterine infection of the fetus and neonatal pneumonia. *Meditinskaya immunologiya*. 2016; 18(2): 163-70. (in Russian)
9. Glants C. Medico-biological statistics [MediKo-biologicheskaya statistika]. Moscow: Praktika; 1998.
10. Zherebyat'eva O. O., Makhalova G. O., Kirgizova S. B., Kshnyaseva S. K., Mironov A. Yu., Mikhailova E. A. Mucosal immunity and microflora of the reproductive tract of gynecological patients before and after immunomodulatory therapy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66(3): 177-80. (in Russian)
11. Moreva Zh. G., Goncharov D. B., Mironov A. Yu., Vasiliev M. M. Mixed infection in a patient with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2021; 23(2): 116. (in Russian)
12. Moreva Zh. G., Mironov A. Yu., Sashchenko V. P., Vasiliev M. M. Recurrent urogenital candidiasis in a patient with trichomonas cervicitis. *Uspekhi meditsinskoy mikologii*. 2019; 20: 276-81. (in Russian)
13. Moreva Zh. G., Mironov A. Yu., Goncharov D. B., Vasiliev M. M., Sashchenko V. P. Prevalence of *Trichomonas vaginalis*, human papillomavirus in women with diseases of the reproductive organs and the presence of *Toxoplasma gondii*. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2020; 22(3): 107. (in Russian)
14. Karaulov A. V., Afanasiev S. S., Zatevalov A. M., Nesvizhskiy Y. V., Voropaeva E. A., Afanasiev M. S. et al. Discriminant analysis to establish the interdependence of the pathogenetic mechanisms of the development of gestational complications in urogenital infections in pregnant women. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 66(7): 443-53. (in Russian)
15. Radugina N. V., Mironov A. Yu., Zhilenkova O. G., Sel'kova E. P., Zatevalov A.M., Mekhtiev E. R. Comparative characteristics of the state of microbiocenosis of the vaginal tract and its functional activity in candidiasis, mycoplasma, HPV infection and bacterial vaginosis. *Uspekhi meditsinskoy mikologii*. 2018;18: 52-61. (in Russian)
16. Moreva Zh. G., Goncharov D. B., Mironov A. Yu., Vasil'ev M. M., Sashchenko V. P., Ievliva E. S. Clinical and laboratory features of toxoplasmosis in women with gynecological diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017; 62(6): 375-81. (in Russian)
17. Zherebyat'eva O. O., Mikhailova E. A., Mironov A. Yu., Makhalova G. O., Kirgizova S. B., Aznabayeva L. M., Makhalov V. Yu. Comparative characteristics of laboratory methods for the diagnosis of urogenital inflammatory diseases. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2017; 11(20) (2): 308-10. (in Russian)
18. Medical microbiology, virology and immunology. 2nd ed. [Meditinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya]. Vorob'yov A.A., ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2015. (in Russian)
19. Medical microbiology, virology and immunology. In 2 volumes [meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. V 2-kh tomakh]. Zverev V.V., Boychenko M.N., eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russian)

REFERENCES

1. Aznabayeva L. M., Zherebyatyeva S. A., Mikhailova, E. A., Kirgizova S. B., Machalova G. A., Fomina M. V. et al. Immunoassay detection of cytokines to determine the dynamics of the inflammatory process. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2018; 12(21) (3): 195-8. (in Russian)
2. Kovalchuk L. V., Makarov O. V., Gankovskaya L. V. Preterm birth, infection, innate immunity. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
3. Savel'eva G. M., Breusenko V. G. Gynaecology [Ginekologiya]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
4. Koval'chuk L. V., Gankovskaya L. V. Svitich O. A., Mirosnichenkova A. M., Gankovskiy V. A. The role of Toll-like receptors in pathogenesis of infection humon diseases. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e*. 2012; 2: 147-53. (in Russian)
5. Gankovskaya O. A., Gankovskaya L. V., Somova O. Yu., Zverev V. V. Toll-like receptors recognizing ligands of herpesvirus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2009; 2: 108-11. (in Russian)
6. Gankovskaya O. A., Bakhareva I. V., Gankovskaya L. V., Somova O. Yu., Zverev V. V. Study of expression of TLR₉, NF-kappaB, TNFalpha genes in cells of cervical canal mucosa in pregnant women with herpesvirus infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2009; 2: 61-4. (in Russian)
7. Gankovskaya O. A., Zverev V. V., Lavrov V. F., Blinkova L. P., Gankovskaya L. V., Kuznetsov P. A. Changes of expression levels of innate immunity signaling receptors during *Candida albicans*