

*На правах рукописи*

**ГЕНИЧ  
Елена Валентиновна**

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМАХ  
ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ  
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН С НАЛИЧИЕМ  
РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

14.03.03 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук

*Даренская Марина Александровна*

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук

*Лещенко Ольга Ярославна*

**Официальные оппоненты:**

**Семинский Игорь Жанович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, заведующий

**Шугаева Светлана Николаевна** – доктор медицинских наук, доцент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, центральная научно-исследовательская лаборатория, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (г. Благовещенск)

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и на сайте <http://health-family.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
доктор биологических наук

**Гребенкина Людмила Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень её разработанности

В настоящее время в мире насчитывается свыше 36 млн человек, живущих с ВИЧ (Информационный бюллетень ЮНЭЙДС, 2020). По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации на 1 января 2019 г. было официально зарегистрировано 1 326 239 инфицированных. Характерной чертой эпидемии ВИЧ-инфекции является увеличение среди пациентов числа женщин репродуктивного возраста, при этом более половины из них относятся к возрастной группе 20–29 лет (Ладная Н. Н. и др., 2016; Беляков Н. А. и др., 2017; Кобякова О. С. и др., 2020). Иркутская область – один из лидирующих регионов РФ, где на 01.01.2020 насчитывалось 30 086 человек, живущих с ВИЧ. Согласно статистике Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, доля женщин в общей структуре заболеваемости практически сравнялась с долей мужчинами и составила 43,6 %. Преимущественно это женщины детородного возраста (в 91 % случаев) с явным преобладанием полового пути передачи инфекции (70,2 %) (Латышева И. Б., Воронин Е. Е., 2016; Кравченко Е. Н. и др., 2019).

Нарушения функционирования репродуктивной системы являются неотъемлемой частью наличия ВИЧ-инфекции у женщин (Покровская А. В. и др., 2016; Покровский В. В. и др., 2020). Отмечаются расстройства менструального цикла в виде ановуляции, аменореи, ациклических маточных кровотечений; гипогонадизм; снижение овариального резерва, качества ооцитов (Zaid D., Greenman Y., 2019). Среди воспалительных заболеваний органов малого таза выделяют хронический эндометрит (Мельников А. С. и др., 2016; Манопова Э. Р. и др., 2019), осложнённые формы острого воспалительного процесса придатков матки (пиосальпинксы, гнойные tuboовариальные образования) (Davies N. E. et al., 2018). Также у пациенток с ВИЧ имеет место высокая частота встречаемости предраковых и злокачественных поражений шейки матки (Sanjosé S. et al., 2018; Sadhana M. G., Jayanti M. P., 2019). Выяснено, что ВИЧ-инфекция может снижать фертильность женщин на любой стадии заболевания (Scherzer R. et al., 2015; Santulli P. et al., 2016; Saleem H. T. et al., 2017). У беременных с ВИЧ, не получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), увеличивается частота акушерских осложнений, родов и неблагоприятных исходов у детей и т. д. (Ястребова Е. Б., Гутова Л. В., 2016; Шугаева С. Н. и др., 2017; Яковлева О. В. и др., 2019).

Несмотря на большое количество исследований патогенеза репродуктивных расстройств при ВИЧ-инфекции, до сих пор не существует единых подходов к пониманию факторов риска развития данного рода нарушений. Установлено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией часто наблюдаются расстройства в системе нейроэндокринной регуляции, причём степень их выраженности у ВИЧ-инфицированных может зависеть от стадии заболевания, наличия сопутствующих оппортунистических инфекций, очагов малигнизации, приёма ВААРТ и др. (King E. M. et al., 2019; Properzi M. et al., 2019). Известно, что на фоне хронической вирусной инфекции наблюдается снижение неспецифической резистентности организма с развитием реакций окислительного стресса (Покровский В. В. и др., 2017; Chang K. P. et al., 2020). Имеются данные о вовлечении активных кислородных метаболитов в широкий спектр событий в инфицированных клетках и тканях, в том числе в процессы неопластической трансформации (Ibeh V. O. et al., 2011; Chettimada S. et al., 2018). Последние тенденции в исследованиях акцентированы на выявлении специфических маркеров окислительного и карбонильного стрессов, позволяющих оценить редокс-дисбаланс клетки в условиях инфекции и таргетно на него воздействовать с целью модулирования активности основных факторов транскрипции вирусных белков (Меньшикова Е. Б. и др., 2008; Dysangco A. et al., 2017; Даренская М. А. и др., 2020). Данные биохимические маркеры активно используются в качестве дополнительных критериев при мониторинге прогрессирования инфекции и развития побочных явлений лекарственного воздействия (Симбирцев А. С., 2017; Матузкова А. Н. и др., 2018; Coco-Bassey S. B. et al., 2019).

На основании вышеизложенного **целью исследования** явилось выявление закономерностей изменений параметров систем «липопероксидация – антиоксидантная защита» и нейроэндокринной регуляции у женщин с ВИЧ-инфекцией для ранней диагностики репродуктивных нарушений.

Для решения поставленной цели последовательно решались следующие **задачи**:

1. Оценить состояние системы «липопероксидация – антиоксидантная защита» и значимость изменений её компонентов в развитии репродуктивных нарушений у женщин с ВИЧ-инфекцией.

2. Выявить изменения в содержании гормонов гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем у женщин с ВИЧ-инфекцией и репродуктивными нарушениями.

3. Провести анализ характера взаимосвязей показателей систем «липопероксидация – антиоксидантная защита» и нейроэндокринной регуляции у женщин с ВИЧ-инфекцией и наличием репродуктивных нарушений.

4. Определить наиболее значимые параметры систем «липопероксидация – антиоксидантная защита» и нейроэндокринной регуляции, позволяющие отнести женщин с ВИЧ в группы риска по развитию репродуктивных нарушений.

### **Научная новизна**

Впервые получены данные о состоянии системы «липопероксидация – антиоксидантная защита» у пациенток с ВИЧ и репродуктивными нарушениями, заключающиеся в увеличении активности липоперекисных реакций на этапе вторичных продуктов, а также в снижении уровней общей антиокислительной активности крови и концентрации ретинола по отношению к показателям группы женщин без ВИЧ-инфекции с репродуктивными нарушениями. Интегративный коэффициент окислительного стресса у женщин с ВИЧ и репродуктивными расстройствами показал значительное смещение равновесия в системе «липопероксидация – антиоксидантная защита» в сторону активации прооксидантных факторов.

Получены новые данные о функциональном состоянии системы нейроэндокринной регуляции у женщин с ВИЧ и репродуктивными расстройствами, свидетельствующие об активации гипофизарно-тиреоидной, пролактинергической и гонадотропной функций гипофиза. Выявлено двукратное увеличение концентрации кортизола в сыворотке крови у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями в сравнении как с контролем, так и с группой без ВИЧ-инфекции с репродуктивными нарушениями.

Установлено, что высокая вирусная нагрузка способствует повышению значений индекса прогрессирующей периферической конверсии тиреоидных гормонов, концентраций тестостерона и кортизола у пациенток с ВИЧ и репродуктивными нарушениями.

Приоритетными являются данные об особенностях межсистемных взаимодействий у пациенток с ВИЧ и репродуктивными нарушениями, обусловленные вовлечённостью показателей овариального резерва и кортикостероидов в регуляторные процессы.

Получены новые результаты о сопряжённости антиоксидантной недостаточности и высокой частоты встречаемости хронического сальпингоофорита, аменореи, вторичной дисменореи, опсоменореи, ановуляции и гиперпролактинемии у пациенток с ВИЧ.

Выявление наиболее информативных показателей в системах «липопероксидация – антиоксидантная защита» и нейроэндокринной регуляции (активность супероксиддисмутазы,  $\alpha$ -токоферол, ретинол, пролактин, тестостерон, эстрадиол) позволило построить математическую модель отнесения пациенток в группу риска развития репродуктивных нарушений, посредством которой представляется возможным патогенетически обосновать способы коррекции данных изменений у женщин с ВИЧ-инфекцией.

На основе полученных результатов разработана концептуальная схема изменений состояния систем «липопероксидация – антиоксидантная защита» и нейроэндокринной регуляции у пациенток с ВИЧ и репродуктивными нарушениями.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты настоящей работы вносят вклад в теорию дисрегуляционных состояний в условиях развития хронической ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста.

Вследствие патогенетической значимости нарушений про- и антиоксидантного статуса, а также изменений нейроэндокринной регуляции в генезе репродуктивных расстройств у женщин с ВИЧ-инфекцией необходимо проведение своевременных диагностических мероприятий по коррекции выявленных изменений, в том числе с использованием средств антиоксидантной терапии.

Полученные данные могут быть использованы при составлении методических рекомендаций для практического здравоохранения, а также при разработке патогенетически обоснованных принципов лечения ВИЧ-инфекции и прогнозировании развития репродуктивных нарушений у женщин в условиях хронической вирусной инфекции.

## **Методология и методы исследования**

В работе использованы спектрофлуорометрические (определение концентрации продуктов липопероксидации, компонентов антиоксидантной защиты), спектрофотометрические (определение уровня субстратов и продуктов липопероксидации, компонентов антиоксидантной защиты (АОЗ)), иммуноферментные (определение содержания показателей нейроэндокринной регуляции) и статистические методы исследования. Данные методы были применены при обследовании 23 женщин репродуктивного возраста, больных ВИЧ-инфекцией, с репродуктивными нарушениями, 27 женщин репродуктивного возраста с ВИЧ-инфекцией без репродуктивных нарушений, 30 женщин с репродуктивными нарушениями (группа сравнения) и 28 практически здоровых женщин (контрольная группа).

## **Положения, выносимые на защиту:**

1. У женщин с ВИЧ-инфекцией и репродуктивными нарушениями отмечается прогрессирование реакций окислительного стресса на фоне выраженной недостаточности антиоксидантных компонентов крови (неферментативное звено), особенно интенсивной при увеличении вирусной нагрузки.

2. У пациенток исследуемой группы наблюдается перестройка функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы по типу эутиреоидной патологии с одновременным увеличением пролактинергической и гонадотропной функций гипофиза, активности кортикостероидов, более выраженная при высокой вирусной нагрузке. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция обуславливает снижение овариального резерва яичников у женщин с ВИЧ и репродуктивными расстройствами.

3. У женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями недостаточность жирорастворимого витамина –  $\alpha$ -токоферола – ассоциируется с высоким процентом встречаемости хронического сальпингоофорита, аменореи, вторичной дисменореи, опсоменореи, ановуляции.

4. Наиболее информативные показатели систем «липопероксидация – антиоксидантная защита» (СОД,  $\alpha$ -токоферол, ретинол) и нейроэндокринной регуляции (пролактин, тестостерон, эстрадиол) являются дополнительными критериями для отнесения женщин репродуктивного возраста, больных ВИЧ-инфекцией, в группу риска развития нарушений репродуктивной функции.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объёмом исследований, выполненных с использованием современных практических методик, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: расширенном заседании Учёного совета ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; I Межрегиональной научно-практической конференции молодых учёных «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2014); 22nd World Congress

on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (Будапешт, Венгрия, 2015); 40th FEBS Congress, The Biochemical Basis of Life (Берлин, Германия, 2015); XVI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2015); X Юбилейном международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2016); Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2016); XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016); IV Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2016); Всероссийской конференции и Школе-семинаре с международным участием «Роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе распространённых патологий» (Иркутск, 2016); V Юбилейной международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии» (Иркутск, 2016); II Межрегиональной научно-практической конференции молодых учёных «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, 2016); 40th Annual Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism (Колорадо (Денвер), США, 2017); Society for Free Radical Research Europe Annual Meeting «Redox Homeostasis: From Signaling to Damage» (Феррара, Италия, 2019); 27th Annual Conference of the Society for Redox Biology and Medicine (Орlando, США, 2020).

### **Личное участие автора**

Личный вклад автора состоит в получении исходных данных, обработке и интерпретации полученных данных, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и оформлении текста диссертации.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Материалы диссертации внедрены в образовательный процесс кафедр нормальной физиологии, патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; в практическое здравоохранение: ООО «Клиника Эксперт Иркутск», ООО «Центр ЭКО г. Иркутск».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 24 печатных работы, из них 21 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из которых 19 работ – в зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы (70 отечественных и 226 иностранных источников). Текст диссертации иллюстрирован 9 рисунками и 16 таблицами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Работа выполнена на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (директор – д.м.н., профессор, член-корр. РАН Л.В. Рычкова) в лабораториях патофизиологии (заведующая лабораторией – д.б.н. Л.А. Гребенкина) и физиологии и патологии эндокринной системы (заведующий лабораторией – д.м.н., профессор Л.Ф. Шолохов) в период с 2012 по 2020 год. Клиническое обследование женщин, больных ВИЧ-инфекцией, проводилось в отделении № 5 ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» в период с 2012 г. по 2017 г. (главный врач – к.м.н., В.А. Хабудаев, заведующая отделением – С.В. Макарова). Все обследуемые находились на стационарном лечении с целью подбора схемы лечения высокоактивной антиретровирусной

терапией. Включение пациенток в исследование, а также взятие биологического материала проводилось при поступлении больных в клинику до начала терапии.

*На первом этапе* были обследованы 83 женщины с ВИЧ-инфекцией, которые были разделены на пять категорий фертильности в соответствии с предложенным О.С. Филипповым в 1999 г. классификационным алгоритмом.

В ходе исследования из данной группы ( $n = 83$ ) **были исключены** 33 пациентки с ВИЧ-инфекцией, которые на момент обследования имели активную форму туберкулёза, подтверждённую лабораторными и рентгенологическими методами (9 человек); выраженную соматическую патологию (цирроз печени, цитомегаловирусный энцефалит) (6 человек); в анамнезе оперативное вмешательство – экстирпацию матки (1 человек); неизвестную фертильность (17 человек)

*На втором этапе* в исследовании приняли участие 50 женщин с ВИЧ-инфекцией, в том числе 23 женщины (средний возраст  $30,8 \pm 2,9$  года), больных ВИЧ-инфекцией, с репродуктивными нарушениями (группа ВИЧ с РН) (первично и вторично бесплодные) и 27 женщин (средний возраст  $31,4 \pm 7,1$  года) с ВИЧ-инфекцией без репродуктивных нарушений (группа ВИЧ без РН) (фертильные и предполагаемо фертильные).

Диагноз ВИЧ выставлялся на основании эпидемиологических, клинических данных и был подтверждён обнаружением специфических антител методом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунного блотинга к белкам ВИЧ 1-го типа. В качестве групп сравнения использовались данные 28 практически здоровых женщин (фертильные или предполагаемо фертильные женщины), средний возраст –  $32,3 \pm 2,8$  года (контрольная группа) и 30 женщин с репродуктивными нарушениями (первичное или вторичное бесплодие) без ВИЧ-инфекции, средний возраст –  $29,5 \pm 3,2$  года (группа сравнения). Контрольная группа и группа сравнения были сформированы из числа женщин, проходящих плановое гинекологическое и эндокринологическое обследование в Центре инновационной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В группе сравнения диагноз бесплодие был выставлен на основании: анкетирования и анализа медицинской документации, протоколов лапароскопических операций; общеклинического обследования; гинекологического бимануального обследования; кольпоскопии; УЗИ органов малого таза; гистеросальпингографии; обследования супруга (проводилось анамнестическое и клинко-гормональное обследование, а также исследование проб спермы).

*Критерии включения ВИЧ-инфицированных женщин в исследование:* возраст от 18 до 45 лет; установленный и подтверждённый диагноз ВИЧ-инфекции; регулярная половая жизнь в течение года при отсутствии контрацепции; подписание информированного согласия.

*Критерии исключения ВИЧ-инфицированных женщин из исследования:* возраст младше 18 лет или старше 45 лет; наличие соматической патологии, повышающей риск для субъекта либо мешающей полному выполнению участником условий исследования или не дающей закончить исследование; удаление матки и/или придатков с двух сторон; неизвестная фертильность; отказ от участия в исследовании.

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2008). Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Выписка из протокола заседания № 6.3 от 26.10.2012). Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой.

### **Клинико-анамнестические характеристики ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями**

В ходе исследования статистически значимых отличий по основным клинико-анамнестическим характеристикам (средней продолжительности заболевания, приёму ВААРТ, пути передачи вируса – гетеросексуальному, уровню CD4+), а также по частоте встречаемости коморбидных заболеваний (хронической болезни миндалин, хронического гастрита/дуоденита, хронического панкреатита, хронического цистита, хронического

вирусного гепатита (В, С), папилломавирусов, воспалительных заболеваний органов малого таза, вызванных инфекциями, передающимися половым путём) между фертильными женщинами с ВИЧ-инфекцией и женщинами с репродуктивными нарушениями выявлено не было ( $p > 0,05$ ). В группе ВИЧ с РН статистически значимо чаще встречались хронический сальпингофорит ( $p = 0,012$ ), вторичная дисменорея ( $p = 0,022$ ) и гиперпролактинемия ( $p = 0,006$ ), отмечался высокий процент медицинских аборт ( $p = 0,027$ ). При анализе структуры гинекологических заболеваний статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ) между группами ВИЧ-инфицированных женщин не выявлено.

Для решения поставленных задач использовались следующие методы: анализ медицинской документации; анкетный опрос; общеклинические методы исследования; лабораторные методы исследования; инструментальные методы исследования; статистические методы исследования.

**Анализ медицинской документации.** Проведён анализ данных медицинских карт стационарного больного (форма № 003 утверждённая Приказом Минздрава СССР от 4.10.1980 № 1030; форма 081/у) отделения № 5 ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница».

**Анкетный опрос.** Исследование проводили с помощью анкеты-опросника, созданной на основе тематической карты-анкеты ВОЗ (Проект ВОЗ № 88093).

**Общеклинические методы исследования.** Объективный осмотр включал оценку физического развития по индексу массы тела, предложенному G. Brey, измерение артериального давления, температуры тела. Общепринятое гинекологическое обследование включало осмотр и пальпацию молочных желёз, оценку наличия и степени галактореи, характер и степень оволосения. Характер выявленных гинекологических нарушений рубрифицировали в соответствии с МКБ-10.

**Инструментальные методы исследования.** Проводили кольпоскопию, ультразвуковое исследование органов малого таза.

**Лабораторные методы исследования.** В качестве материала для лабораторных исследований использовали сыворотку, плазму крови, а также гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Кровь бралась из локтевой вены с помощью одноразовых вакуумных систем после 15-минутного отдыха, натощак, с 8 до 9 часов утра, с учётом фаз менструального цикла (на 3–9-й день менструального цикла) или на фоне аменореи.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию субстратов с ненасыщенными двойными связями (Дв. св.), первичных (диеновых конъюгатов (ДК)) и вторичных (кетодиенов и сопряжённых триенов (КД и СТ)) продуктов по методу И. А. Волчегорского (1989). Содержание конечных ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) флуориметрическим методом В. Б. Гаврилова с соавт. (1987). Оценку общей антиокислительной активности (АОА) проводили по методу Г. И. Клебанова с соавт. (1988). Определение концентраций  $\alpha$ -токоферола и ретинола проводили по методу Р. Ч. Черняускене с соавт. (1984). Содержание восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона определяли по методу Р. У. Hissin, R. Hilf (1976); измерение активности супероксиддисмутазы (СОД) проводили методом Н. Р. Misra, I. Fridovich (1972). Для комплексной оценки состояния системы ПОЛ–АОЗ проводили расчёт интегрального коэффициента окислительного стресса (КОС) по соотношению про- и антиоксидантных факторов (Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2011617323). Измерения проводили на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF-1501 (Япония).

Состояние системы нейроэндокринной регуляции оценивали по концентрации пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Тс), кортизола, 17-ОН-прогестерона (17-ОН-Пр), эстрадиола ( $E_2$ ), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина ( $T3_{св.}$ ), свободного тироксина ( $T4_{св.}$ ), прогестерона, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-S), секс-связывающего глобулина (ССГ), антимюллерова гормона (АМГ) с помощью метода конкурентного твердофазного ИФА с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия)



на иммуноферментном анализаторе Cobos ELL (США). Концентрацию ПРЛ, ЛГ, ФСГ, ТТГ выражали в мЕД/л; Т<sub>4</sub>св., Т<sub>3</sub>св. и Э<sub>2</sub> – в пмоль/л; Тс, кортизола, прогестерона, 17-ОН-Пр и ССГ – в нмоль/л; ДГЭА-S – в мкмоль/л; АМГ – в нг/мл.

Для оценки функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы рассчитывали универсальные системные индексы – интегральный тиреоидный индекс (ИТИ), индекс периферической конверсии (ИПК) и индекс прогрессирующей периферической конверсии (ИпПК) по следующим формулам: ИТИ = (Т<sub>3</sub>св. + Т<sub>4</sub>св.) / ТТГ; ИПК = Т<sub>4</sub>/Т<sub>3</sub>; ИпПК = Т<sub>4</sub>св./Т<sub>3</sub>св.; индекс соответствия функции щитовидной железы функции гипофиза = Т<sub>4</sub>св./ТТГ.

При оценке результатов исследований использована интегрированная система для комплексного статистического анализа и обработки данных в программе STATISTICA 6.1 (StatSoft® Inc., США; правообладатель лицензии – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерий согласия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Оценку различий количественных показателей между исследуемыми группами проводили с использованием критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney (U-test)). Для анализа внутригрупповых связей количественных признаков использовали корреляционный анализ Спирмена. Биометрический анализ также включал анализ таблиц сопряженности с оценкой значений статистики Пирсона хи-квадрат ( $\chi^2$ ) или точного одностороннего критерия Фишера. Для анализа наиболее значимых гормонально-метаболических параметров, ассоциированных с нарушениями репродуктивной функции у ВИЧ-инфицированных женщин, был использован многофакторный дискриминантный анализ. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Характеристика процессов липопероксидации – антиоксидантной защиты у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями

С целью анализа состояния процессов ПОЛ–АОЗ у женщин с ВИЧ-инфекцией с наличием (ВИЧ с РН) и отсутствием (ВИЧ без РН) репродуктивных нарушений были использованы данные контрольной группы и группы сравнения (пациентки с репродуктивными нарушениями без ВИЧ). При сравнении параметров процесса липопероксидации в исследуемых группах было зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня первичных (ДК) – в 1,47 раза ( $p = 0,0036$ ) и вторичных (КД и СТ) – в 2,42 раза ( $p < 0,0001$ ) продуктов ПОЛ у женщин с ВИЧ без РН в сравнении с контролем (Рисунок 1).

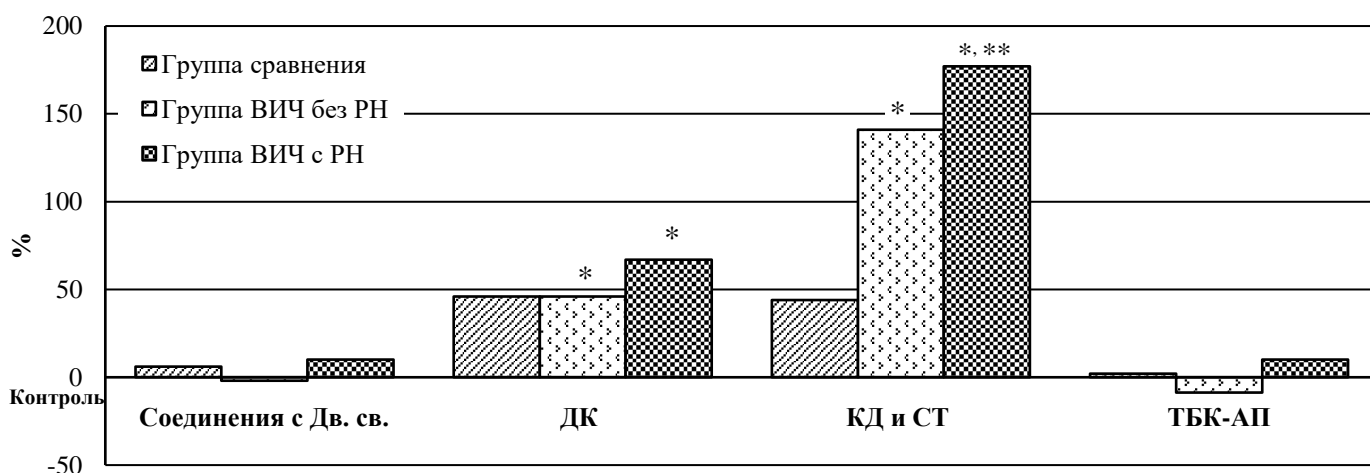


Рисунок 1 – Содержание продуктов ПОЛ у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями: \* – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; \*\* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения, за 0% – приняты данные контрольной группы

Группа ВИЧ с РН отличалась от контроля также повышенными значениями ДК (в 1,68 раза;  $p < 0,0001$ ) и КД и СТ (в 2,78 раза;  $p < 0,0001$ ). При этом у пациенток с ВИЧ и РН по отношению к данным группы сравнения отмечались более высокие уровни КД и СТ (в 1,92 раза;  $p = 0,0001$ ). Статистически значимых различий в показателях групп ВИЧ с РН и ВИЧ без РН зафиксировано не было ( $p > 0,05$ ).

Анализ состояния системы АОЗ у пациенток исследуемых групп показал статистически значимое снижение уровня общей АОА (в 1,27 раза;  $p = 0,0321$ ) у женщин с ВИЧ без РН в сравнении с контролем (Рисунок 2). Показатели пациенток с ВИЧ и РН отличались от показателей контрольной группы более низкой концентрацией  $\alpha$ -токоферола (в 1,57 раза;  $p < 0,0001$ ) и активности СОД (в 1,12 раза;  $p = 0,0004$ ); от показателей группы сравнения – сниженными уровнями общей АОА (в 1,59 раза;  $p = 0,0001$ ) и ретинола (в 1,49 раза;  $p = 0,0026$ ). Разница в компонентах системы АОЗ между группами с ВИЧ заключалась в более низких параметрах  $\alpha$ -токоферола (в 1,36 раза;  $p = 0,0007$ ) и активности СОД (в 1,13 раза;  $p < 0,0001$ ) у пациенток с ВИЧ и РН.

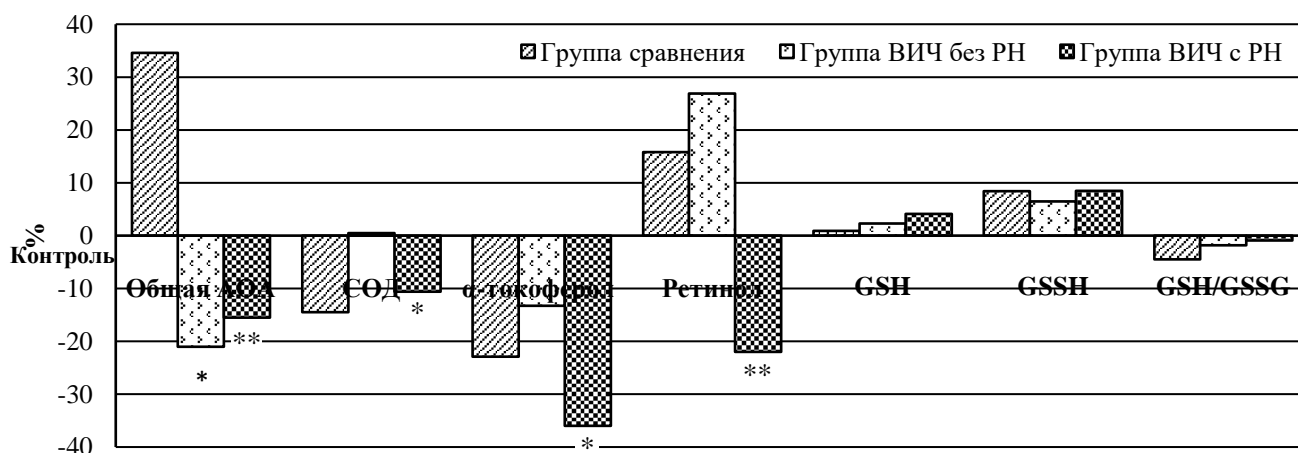


Рисунок 2 – Общая антиокислительная активность крови и содержание компонентов АОЗ у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями: \* – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; \*\* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения, за 0%-приняты данные контрольной группы

С целью оценки выраженности прооксидантных реакций при различных патологических состояниях используется интегративный показатель – коэффициент окислительного стресса, представляющий собой отношение концентрации продуктов ПОЛ к факторам антиоксидантной защиты. Согласно полученным данным, показатель КОС в группе ВИЧ без РН не отличался от контрольных значений ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 3). В группе ВИЧ с РН КОС увеличивался в 16,11 раза ( $p = 0,0030$ ) относительно контроля и в 4,18 раза ( $p = 0,0138$ ) относительно группы сравнения.

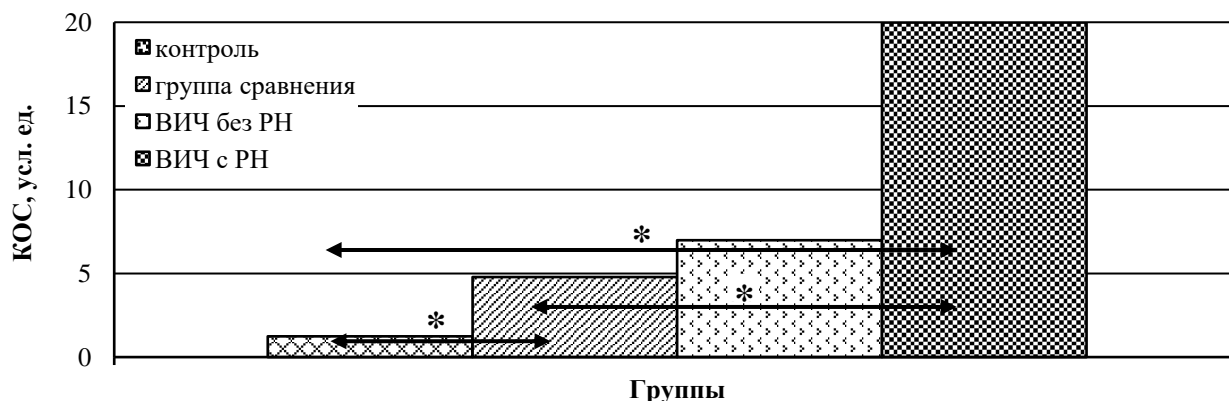


Рисунок 3 – Уровень коэффициента окислительного стресса у женщин с ВИЧ: \* – статистически значимые различия между показателями двух групп

Таким образом, нами установлено значительное смещение равновесия в системе ПОЛ–АОЗ в сторону активации прооксидантных факторов у женщин с ВИЧ и РН, а также развитие прогрессирующего окислительного стресса в условиях хронической вирусной инфекции.

Для выявления степени влияния вирусной нагрузки на показатели системы ПОЛ–АОЗ из обеих клинических групп были отобраны пациентки с высоким уровнем вирусной нагрузки. В группе ВИЧ без РН таких пациенток было 22 (81 %), в группе ВИЧ с РН – 14 (61 %). Затем в данных группах был проведён сравнительный анализ уровня параметров ПОЛ–АОЗ (Рисунок 4). Статистически значимые результаты в группах были получены только в отношении активности СОД (в 1,13 раза ниже;  $p = 0,0005$ ) и ретинола (в 1,69 раза ниже;  $p = 0,0065$ ) у пациенток с ВИЧ и РН относительно группы ВИЧ без РН. Недостаточное содержание ретинола наряду с низкой активностью СОД может вносить определённый вклад в развитие репродуктивных нарушений у женщин с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ. Данный факт подтверждается и литературными данными о наличии взаимосвязи вирусной нагрузки с недостаточностью антиоксидантных факторов (Morimoto H. A. et al., 2014; Visser M. E. et al., 2017).

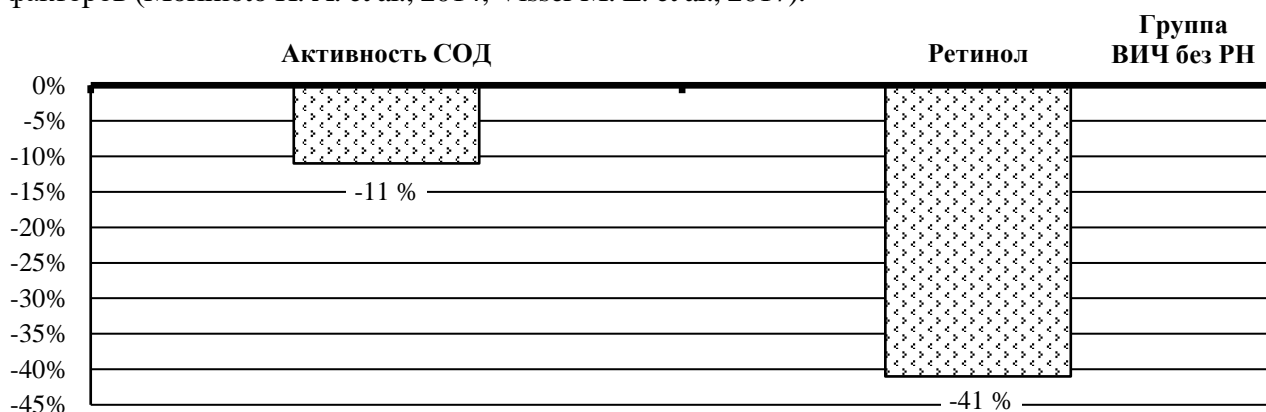


Рисунок 4 – Изменение показателей СОД и ретинола у женщин группы ВИЧ с РН с высокой вирусной нагрузкой в сравнении с показателями женщин группы ВИЧ без РН с высокой вирусной нагрузкой (приняты за 0 %)

Таким образом, у женщин с ВИЧ-инфекцией и репродуктивными нарушениями можно констатировать прогрессирование реакций окислительного стресса на фоне выраженной недостаточности антиоксидантных компонентов крови, особенно интенсивной при увеличении вирусной нагрузки при ВИЧ. Вероятно, данные изменения будут способствовать утяжелению течения основного заболевания, при этом основным органом-мишенью может являться репродуктивная система, что требует дополнительного введения препаратов с антиоксидантными свойствами.

### **Взаимосвязь антиоксидантной недостаточности с частотой репродуктивных нарушений у ВИЧ-инфицированных женщин**

Учитывая существенное влияние компонентов АОЗ на различные звенья репродуктивной системы, нами была проведена оценка антиоксидантной недостаточности у больных ВИЧ-инфекцией с последующим выявлением в данных группах частоты встречаемости репродуктивных нарушений. Анализ недостаточности компонентов АОЗ в исследуемых группах представлен на рисунке 5 (границы нормы показателей системы АОЗ для групп практически здоровых рассчитывались с учётом коэффициента Йейтса ( $M \pm t \times m$ )).

В связи с большей частотой недостаточности  $\alpha$ -токоферола в группах и участием последнего в регуляторных влияниях на состояние репродуктивной системы был проведён анализ частоты гинекологических заболеваний и дисфункциональных нарушений репродуктивной системы у пациенток с ВИЧ и недостаточностью  $\alpha$ -токоферола. Для этого были сформированы группы с недостаточностью  $\alpha$ -токоферола – 20 пациенток с ВИЧ без РН и 23 пациентки с ВИЧ и РН. Были обнаружены более высокие значения частоты встречаемости случаев хронического сальпингоофорита ( $p = 0,0263$ ) в группе ВИЧ с РН и недостаточностью  $\alpha$ -токоферола (Рисунок 6).

В группе ВИЧ без РН часто встречались цервицит ( $p = 0,0089$ ) и хронический эндометрит ( $p = 0,052$ ). Также статистически значимые различия были зафиксированы в отношении хронического сальпингоофорита между группами ВИЧ с РН и ВИЧ без РН с более частой встречаемостью данного заболевания у женщин с ВИЧ и РН ( $p = 0,0263$ ).

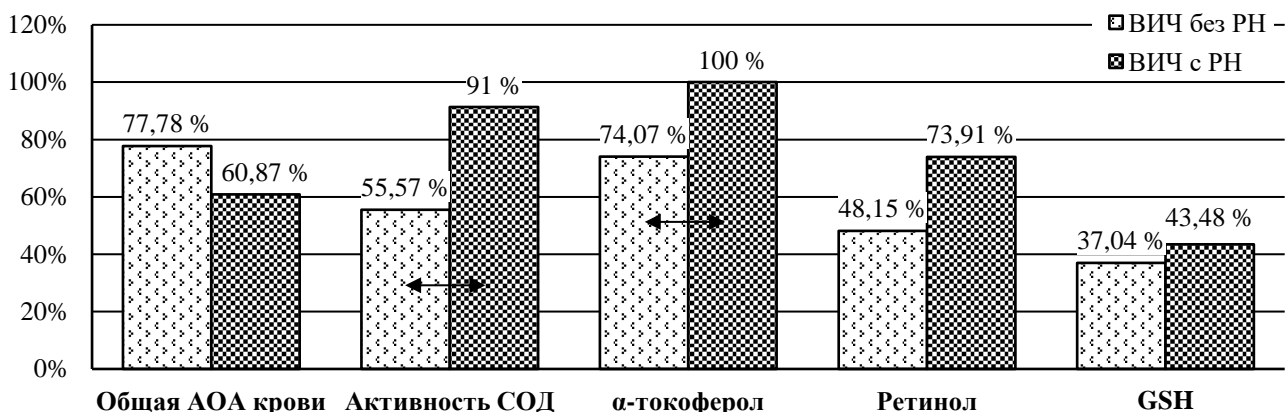


Рисунок 5 – Частота выявления недостаточности компонентов АОЗ у больных ВИЧ-инфекцией:  $\leftrightarrow$  – статистически значимые различия между группами

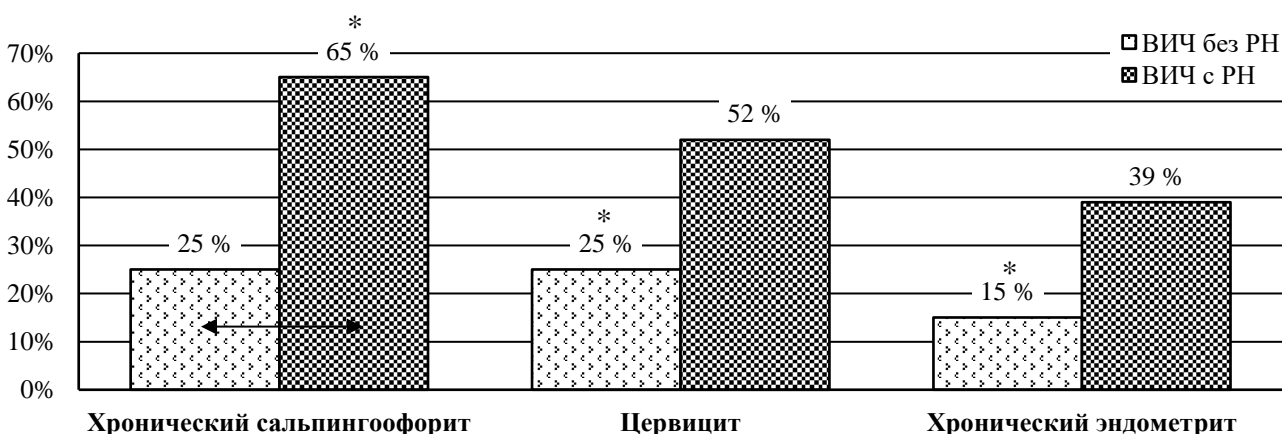


Рисунок 6 – Частота гинекологических заболеваний у пациенток с ВИЧ и недостаточностью  $\alpha$ -токоферола:  $\leftrightarrow$  – статистически значимые различия между группами; \* – статистически значимые различия внутри группы



Рисунок 7 – Частота нарушений менструального цикла и репродуктивных расстройств у пациенток с ВИЧ и недостаточностью  $\alpha$ -токоферола: \* – статистически значимые различия внутри группы

Далее были проанализированы частоты нарушений менструального цикла и репродуктивных расстройств у пациенток с ВИЧ. Обнаруживалась высокая частота случаев аменореи ( $p = 0,0098$ ), вторичной дисменореи ( $p = 0,0369$ ), опсоменореи ( $p = 0,0189$ ),

ановуляции ( $p = 0,0369$ ) и гиперпролактинемии ( $p = 0,0107$ ) в группе ВИЧ с РН и недостаточностью  $\alpha$ -токоферола (Рисунок 7).

Таким образом, у женщин с ВИЧ имеет место значительная недостаточность отдельных компонентов системы АОЗ, в особенности жирорастворимого витамина –  $\alpha$ -токоферола. Недостаточная концентрация в крови  $\alpha$ -токоферола при ВИЧ ассоциируется с высоким процентом встречаемости хронического сальпингоофорита, аменореи, вторичной дисменореи, опсоменореи, ановуляции у пациенток данной когорты.

### Особенности состояния системы нейроэндокринной регуляции у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями

Для выявления изменений в системе нейроэндокринной регуляции в исследуемых группах был произведён анализ концентрации гормонов гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем.

Результаты анализа состояния гипофизарно-тиреоидной системы у пациенток с ВИЧ и РН представлены на рисунке 8. Выявлено, что группа ВИЧ без РН имеет отличия с контролем по показателям Т4 (в 1,44 раза выше;  $p < 0,0001$ ) и Т3<sub>св.</sub> (в 1,32 раза выше;  $p = 0,0043$ ); группа ВИЧ с РН – по Т3 (в 1,3 раза выше;  $p = 0,0044$ ) и Т4 (в 1,46 раза выше;  $p < 0,0001$ ). Различия между группами с ВИЧ зарегистрированы не были ( $p > 0,05$ ). Отличия группы ВИЧ с РН от группы сравнения выражались в более высоких значениях Т3<sub>св.</sub> в группе ВИЧ с РН (в 1,31 раза;  $p = 0,0030$ ). У женщин с ВИЧ как с наличием, так и с отсутствием репродуктивных нарушений изменений в функционировании гипофизарного звена гипофизарно-тиреоидной системы зарегистрировано не было ( $p > 0,05$ ). При этом были зафиксированы различия в периферическом звене, что выражалось в увеличении концентраций тиреоидных гормонов относительно контроля. Повышенные уровни Т4 и Т3 у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями могут свидетельствовать о компенсаторных реакциях организма в условиях развития патологического процесса.

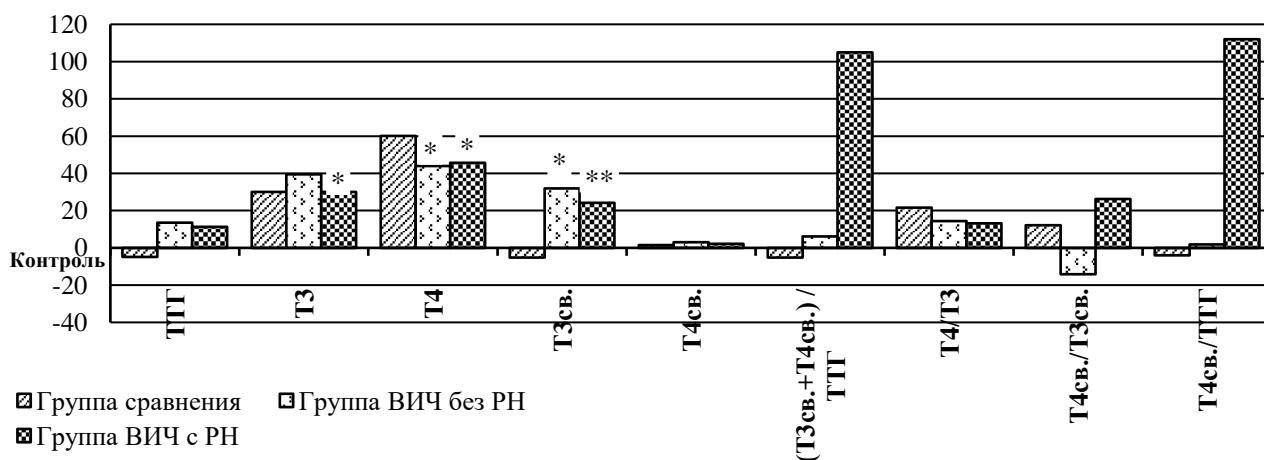


Рисунок 8 – Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями: \* – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; \*\* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения, за 0%-приняты данные контрольной группы

В группе ВИЧ без РН отмечалось статистически значимое увеличение содержания ПРЛ (в 2,18 раза;  $p < 0,0001$ ), ЛГ (в 1,51 раза;  $p = 0,0286$ ) и ФСГ (в 1,57 раза;  $p = 0,0048$ ) (Рисунок 9). Группа ВИЧ с РН также отличалась от контроля – повышенными значениями ПРЛ (в 2,65 раза;  $p < 0,0001$ ), ЛГ (в 1,92 раза;  $p = 0,0006$ ) и ФСГ (в 1,75 раза;  $p = 0,0044$ ). От группы сравнения группа ВИЧ с РН по исследуемым показателям не отличалась ( $p > 0,05$ ). В ходе исследования нами было обнаружено увеличение пролактинергической и гонадотропной функций гипофиза во всех клинических группах относительно контрольных значений, что совпадает с данными

литературы о развитии у пациентов с ВИЧ нарушений на различных уровнях регуляции (LeRoith D., 2015; Mirza F. S. et al., 2018).

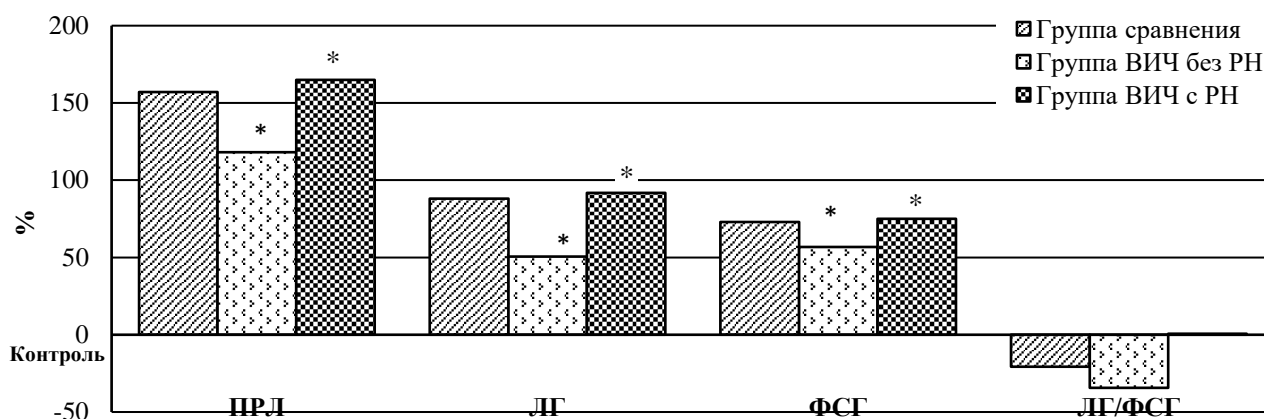


Рисунок 9 – Содержание гонадотропных гормонов гипофиза у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями: \* – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; \*\* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения, за 0%-приняты данные контрольной группы

В группе ВИЧ без РН относительно контроля имело место статистически значимое увеличение содержания Э<sub>2</sub> (в 1,96 раза;  $p < 0,0001$ ), снижение уровня Тс (в 1,69 раза;  $p = 0,0020$ ) и соотношения Тс/Е<sub>2</sub> (в 2,96 раза;  $p < 0,0001$ ) (Рисунок 10). Группа ВИЧ с РН отличалась от контроля увеличенными значениями Э<sub>2</sub> (в 2,41 раза;  $p < 0,0001$ ) и прогестерона (в 3,19 раза;  $p = 0,0415$ ), сниженными значениями соотношения Тс/Э<sub>2</sub> (в 2,09 раза;  $p < 0,001$ ); от группы сравнения – содержанием Э<sub>2</sub> (в 1,61 раза ниже;  $p = 0,0030$ ), прогестерона (в 3,29 раза выше;  $p < 0,0001$ ) и соотношения Тс/Е<sub>2</sub> (в 2,09 раза ниже;  $p < 0,001$ ). От группы сравнения группа ВИЧ без РН отличалась уровнем соотношения Тс/Э<sub>2</sub> (в 2,96 раза ниже;  $p = 0,016$ ). Межгрупповые различия в группах с ВИЧ касались повышенных значений Тс (в 1,76 раза;  $p = 0,0447$ ) в группе ВИЧ с РН. Таким образом, нами отмечено увеличение уровня эстрадиола в группе ВИЧ с РН в сравнении как с контролем, так и с данными группы сравнения. Несмотря на то, что уровень данного гормона находился в пределах общепринятых нормативов, можно говорить об изменениях степени его влияния на метаболические реакции у пациенток с ВИЧ вследствие дисбаланса факторов, регулирующих его активность. Данные изменения могут способствовать развитию различного рода нарушений со стороны репродуктивной системы, в том числе увеличению длительности менструального цикла, подавлению овуляции, препятствованию выхода яйцеклетки и другим негативным последствиям.

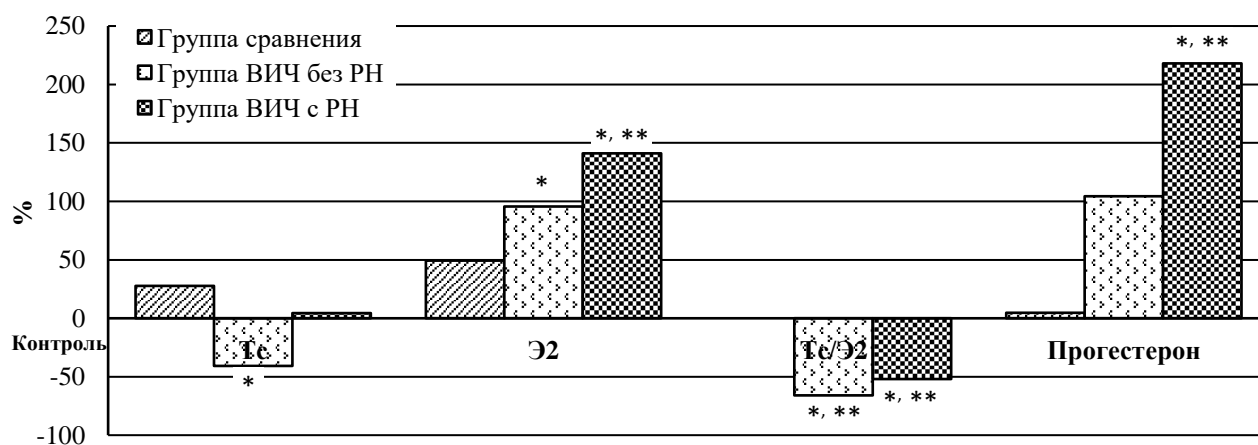


Рисунок 10 – Содержание половых стероидов у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями: \* – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; \*\* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения, за 0%-приняты данные контрольной группы

В группе женщин с ВИЧ без РН имело место уменьшение содержания 17-ОН-прогестерона (в 1,64 раза;  $p = 0,0088$ ) и ДГЭА-S (в 2,02 раза;  $p < 0,0001$ ) в сравнении с контролем. У пациенток с ВИЧ и РН уровень кортизола значительно увеличивался (в 2,23 раза;  $p < 0,0001$ ), при этом концентрация ДГЭА-S снижалась (в 1,44 раза;  $p = 0,0066$ ) по отношению к контрольным значениям. Различия в уровне кортизола у пациенток с ВИЧ и РН были зарегистрированы также по отношению к группе сравнения (в 2,01 раза выше;  $p < 0,0001$ ) и группе ВИЧ без РН (в 1,75 раза выше;  $p = 0,0066$ ) (Рисунок 11).

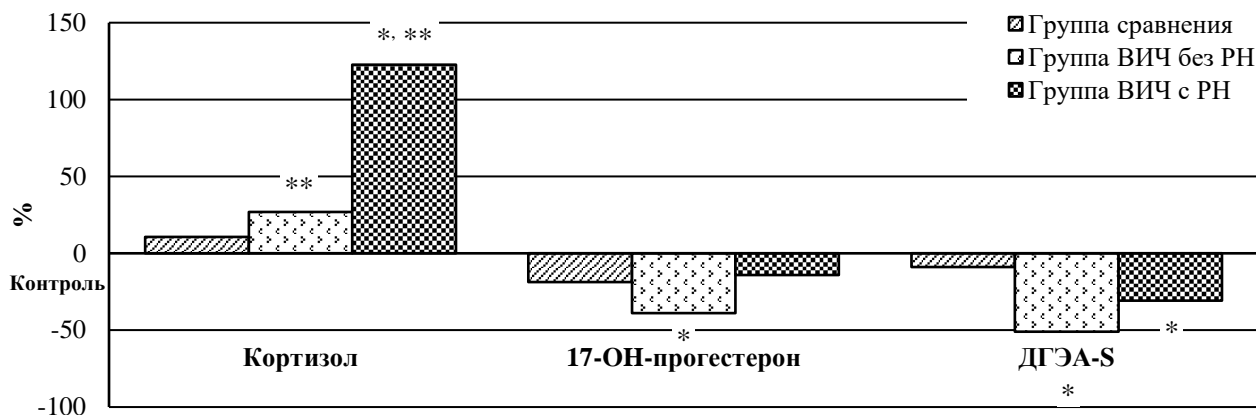


Рисунок 11 – Содержание гормонов надпочечников у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями: \* – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; \*\* – статистически значимые различия с показателями группы сравнения, за 0%-приняты данные контрольной группы

Таким образом, нами отмечалось значительное, двукратное, увеличение концентрации кортизола в сыворотке крови женщин с ВИЧ и РН в сравнении контролем и группой сравнения, а также с группой ВИЧ без РН. Помимо хронического стресса, потенцирующего рост стрессовых гормонов в крови, в литературных источниках указывается на опосредованное влияние ВИЧ через повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6), стимулирующих синтез и секрецию глюкокортикоидов на трёх уровнях: гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников (Hantsoo L., Kornfield S., 2019). Существуют также доказательства того, что в условиях ВИЧ-инфекции глюкокортикоиды угнетают активность иммунитета и участвуют в регуляции собственной продукции по принципу отрицательной обратной связи (Langerak T. et al., 2015; Weinstein T. L., Li X., 2016).

С целью характеристики овариального резерва у женщин с ВИЧ осуществлялся анализ содержания ССГ и АМГ (Рисунок 12).

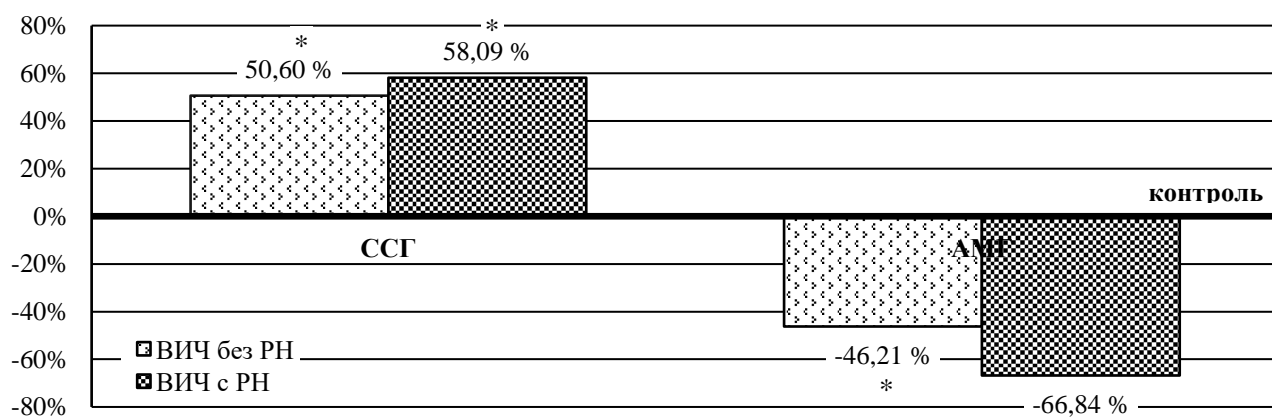


Рисунок 12 – Уровни ССГ и АМГ у женщин с ВИЧ: \* – статистически значимые различия между показателями двух групп

Обнаружено, что у женщин с ВИЧ без РН уровень ССГ статистически значимо увеличивался (в 1,51 раза;  $p = 0,0015$ ), при этом снижался уровень АМГ (в 1,86 раза;

$p < 0,0001$ ). У пациенток с ВИЧ и РН имели место сходные изменения: увеличение концентрации ССГ (в 1,6 раза;  $p = 0,0045$ ) и снижение уровня АМГ (в 3,02 раза;  $p < 0,0001$ ). В связи с тем, что при оценке фертильности у женщин подвергаются оценке, помимо АМГ, также уровень ЛГ, ФСГ и Э<sub>2</sub>, можно предположить развитие серьёзного дисбаланса в системе регуляции репродуктивных процессов у женщин с ВИЧ, в особенности с наличием репродуктивных нарушений.

С целью выявления степени влияния вирусной нагрузки на систему нейроэндокринной регуляции из обеих клинических групп так же, как и в предыдущей главе, были отобраны пациентки с высоким уровнем вирусной нагрузки. Затем в данных группах был проведён сравнительный анализ уровня гормонов и их соотношений. Обнаружены следующие статистически значимые результаты в группе ВИЧ с РН: увеличенные значения соотношения Т<sub>4св.</sub>/Т<sub>3св.</sub> (в 2,82 раза;  $p = 0,0264$ ) и кортизола (в 1,6 раза;  $p = 0,0038$ ) и уменьшенные – Тс (в 1,48 раза;  $p = 0,0178$ ) у пациенток с ВИЧ и РН относительно группы ВИЧ без РН (Рисунок 13). В ходе исследования было выяснено, что высокая вирусная нагрузка оказывает существенное влияние на показатели системы нейроэндокринной регуляции. Соотношение Т<sub>4св.</sub>/Т<sub>3св.</sub>, или индекс прогрессирующей периферической конверсии, используется для характеристики функционального состояния щитовидной железы. Увеличение данного показателя может указывать на тот факт, что конверсия периферических гормонов в данном случае идёт в сторону образования Т<sub>4св.</sub>, который является менее активным. Также в группе с высокой вирусной нагрузкой были зафиксированы увеличенные уровни Тс. Особого внимания при высокой вирусной нагрузке при ВИЧ заслуживает высокая концентрация кортизола, значительно превышающая нормативы, что ещё раз доказывает тесную взаимосвязь тяжести течения вирусной инфекции со стрессовыми факторами, имеющими место при ВИЧ.

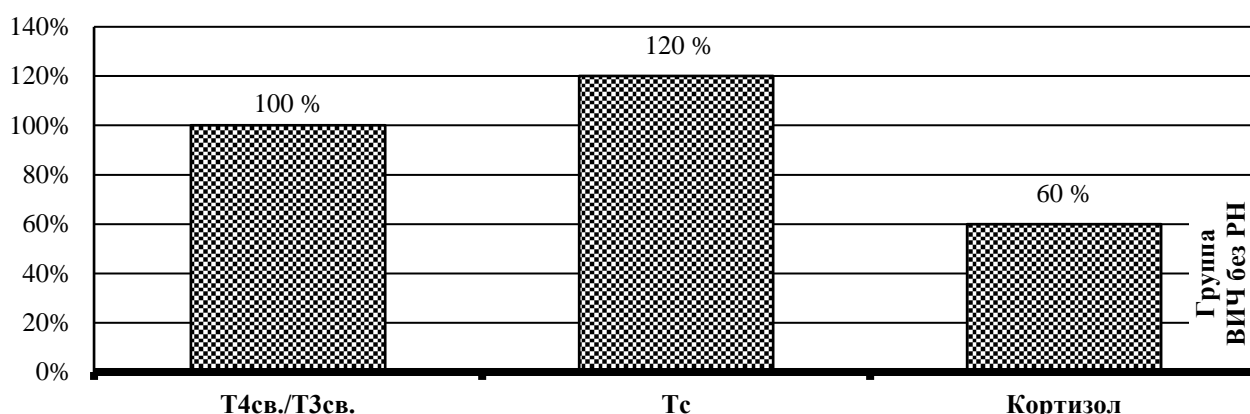


Рисунок 13 – Изменение уровня гормонов у женщин с ВИЧ и РН с высокой вирусной нагрузкой в сравнении с показателями группы ВИЧ без РН и высокой вирусной нагрузкой (приняты за 0 %)

Таким образом, при изучении функционального состояния гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем у пациенток с ВИЧ установлено, что уровни ряда гормонов значительно увеличиваются относительно общепринятых норм. Полученные данные указывают на перестройку функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы у женщин с ВИЧ и РН по типу эутиреоидной патологии с одновременным увеличением пролактинергической и гонадотропной функции гипофиза, активности кортикостероидов, что особенно выражено при высокой вирусной нагрузке. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция может обуславливать снижение овариального резерва в яичниках у женщин с ВИЧ и РН.

### **Сравнительный анализ изменений функциональных связей показателей систем ПОЛ–АОЗ и нейроэндокринной регуляции у женщин с ВИЧ-инфекцией**

В ходе работы у женщин с ВИЧ был проведён анализ внутри- и межсистемных корреляционных взаимосвязей ПОЛ–АОЗ и гормональных показателей.



Анализ внутрисистемных ПОЛ–АОЗ связей у пациенток с *ВИЧ* и *РН* показал наличие двух корреляционных зависимостей, характерных для группы контроля и группы ВИЧ без РН (соединение с Дв. св. – ДК ( $r = +0,66$ ;  $p < 0,0001$ ), соединение с Дв.св. – КД и СТ ( $r = +0,61$ ;  $p = 0,001$ ), ДК – КД и СТ ( $r = +0,67$ ;  $p < 0,0001$ ), а также взаимодействия ТБК-АП продуктов ПОЛ с общей АОА ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,016$ ), при этом имело место смещение системы АОЗ на обезвреживание вторичных продуктов ПОЛ – КД и СТ, что является оправданным в условиях роста их концентрации. Значительное снижение содержания ретинола в данной группе, отмеченное нами ранее, может оказывать негативное воздействие на активность компонентов системы АОЗ (общая АОА – ретинол ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,024$ ), GSH – ретинол ( $r = +0,44$ ;  $p = 0,035$ ), с которыми он находится в корреляционной зависимости. Группа с *ВИЧ* и *РН* отмечала сходные с группой с ВИЧ без РН межгормональные взаимосвязи по ряду показателей со смещением характера взаимодействий в сторону влияния кортикостероидов. Оценка изменений концентрации кортизола показала значительное увеличение показателя в данной группе, что может иметь негативное влияние на параметры овариального резерва (связь кортизола с АМГ) у пациенток с ВИЧ (кортизол – АМГ ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,018$ ). Что касается межсистемных зависимостей, то группа ВИЧ с РН имела многочисленные зависимости ПРЛ с компонентами АОЗ: ДК – ПРЛ ( $r = -0,55$ ;  $p = 0,007$ ), активность СОД – ПРЛ ( $r = +0,44$ ;  $p = 0,034$ ),  $\alpha$ -токоферол – ПРЛ ( $r = +0,44$ ;  $p = 0,034$ ), – что свидетельствует о его антиоксидантных свойствах. Ряд связей СОД и  $\alpha$ -токоферола указывают на вовлечённость данных компонентов в патологический процесс, однако, судя по средним значениям, имеет место прогрессирующая недостаточность их активности.

В группе *ВИЧ* без *РН* ряд ПОЛ–АОЗ зависимостей были сходными с контрольной группой, при этом отмечалось усиление коэффициентов корреляции связей, что может указывать на увеличение активности процессов ПОЛ на различных этапах. Также данная группа характеризовалась потерей большинства межгормональных зависимостей группы контроля. При этом появились новые взаимосвязи тиреоидных ((ТЗ – Тс ( $r = +0,46$ ;  $p = 0,016$ ), ТЗ – прогестерон ( $r = +0,68$ ;  $p < 0,0001$ ), Т4 – Т4<sub>св.</sub> ( $r = +0,57$ ;  $p = 0,002$ ), Т4 – ССГ ( $r = +0,45$ ;  $p = 0,020$ ), ТЗ<sub>св.</sub> – ТТГ ( $r = +0,53$ ;  $p = 0,004$ ), ТЗ<sub>св.</sub> – прогестерон ( $r = +0,43$ ;  $p = 0,026$ )), гонадотропных (ФСГ – ЛГ ( $r = +0,46$ ;  $p = 0,016$ )) ПРЛ – кортизол ( $r = -0,55$ ;  $p = 0,003$ ) гормонов и кортикостероидов (кортизол – Тс ( $r = +0,44$ ;  $p = 0,020$ ), 17-ОН-прогестерон – Тс ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,002$ ), 17-ОН-прогестерон – прогестерон ( $r = +0,67$ ;  $p < 0,0001$ ), 17-ОН-прогестерон – кортизол ( $r = +0,54$ ;  $p = 0,004$ ), что может свидетельствовать о перестройке механизмов регуляции в условиях инфекционного процесса. Новые зависимости ССГ (ФСГ – ССГ ( $r = +0,39$ ;  $p = 0,043$ ) и АМГ (ФСГ – АМГ ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,026$ ) с компонентами системы нейроэндокринной регуляции, возможно, указывают на вовлечённость данных гормонов в патологический процесс, что подтверждается изменениями их средних значений. В данной группе имела место лишь одна межсистемная зависимость, характерная для группы контроля, в то же время увеличивалось количество межсистемных взаимосвязей отрицательного характера (соединения с Дв. св. – ТЗ<sub>св.</sub> ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,042$ ), соединения с Дв. св. – прогестерон ( $r = +0,39$ ;  $p = 0,037$ ), ТБК-АП – ПРЛ ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,026$ ), общая АОА – Т4<sub>св.</sub> ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,046$ ), общая АОА – Э<sub>2</sub> ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,002$ ), активность СОД – Тс ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,006$ ), активность СОД – Э<sub>2</sub> ( $r = +0,43$ ;  $p = 0,026$ ), GSSG – Э<sub>2</sub> ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,028$ ).

Таким образом, проведённый корреляционный анализ у женщин с ВИЧ-инфекцией и РН показал утрату большинства внутрисистемных зависимостей контрольной группы со смещением активности системы АОЗ в сторону регуляции вторичных продуктов ПОЛ, вовлечённостью показателя овариального резерва и кортикостероидов в межсистемные взаимоотношения, а также с преобладанием нестабильных связей положительной направленности.

### **Определение наиболее информативных показателей систем ПОЛ–АОЗ и нейроэндокринной регуляции у женщин с ВИЧ-инфекцией и репродуктивными нарушениями**

На *заключительном этапе* исследования было проведено выявление наиболее информативных гормонально-метаболических показателей у женщин с ВИЧ,

свидетельствующих о риске развития репродуктивных нарушений. Из всех исследуемых гормонально-метаболических параметров были отобраны самые информативные для разграничения двух групп. Таковыми параметрами являлись *СОД, ретинол, α-токоферол, пролактин, тестостерон* и *эстрадиол*. Включение данных показателей в уравнения линейной классификационной функции можно рассматривать в качестве дополнительных диагностических критериев, которые обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, и позволяют включать женщин репродуктивного возраста, больных ВИЧ-инфекцией, в группу риска развития нарушений репродуктивной функции с точностью 81,8 %.

Для данных критериев были построены уравнения линейной классификационной функции:

$$F_1 = -0,45 + 0,147 \times x_1 - 5,34 \times x_2 + 0,97 \times x_3 + 0,02 \times x_4 + 0,03 \times x_5 - 0,027 \times x_6$$

$$F_2 = -2,3 - 1,56 \times x_1 - 0,64 \times x_2 + 0,62 \times x_3 + 0,02 \times x_4 + 0,38 \times x_5 + 0,04 \times x_6,$$

где:  $F_1$  – линейная классификационная функция для отнесения женщин с ВИЧ-инфекцией в группу с сохраненным репродуктивным здоровьем;  $F_2$  – линейная классификационная функция для отнесения женщин с ВИЧ-инфекцией в группу с репродуктивными нарушениями;  $x_1$  – СОД;  $x_2$  – ретинол;  $x_3$  – α-токоферол;  $x_4$  – пролактин;  $x_5$  – тестостерон;  $x_6$  – эстрадиол.

Принципиально важно использовать многофакторный дискриминантный анализ, обладающий наглядностью и значимостью, для отнесения женщин с ВИЧ-инфекцией к одной из групп риска по возникновению нарушений репродуктивной функции. Мероприятия по коррекции параметров указанных систем могут представлять собой потенциально новый фармакологический подход с целью уменьшения последствий вирусного воздействия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании литературных и полученных в ходе исследования данных нами была предложена концептуальная схема развития репродуктивных нарушений у женщин с ВИЧ-инфекцией (Рисунок 14). Наличие ВИЧ-инфекции как предрасполагающий патогенный фактор способствует присоединению оппортунистических инфекций и вторичных сопутствующих расстройств (так называемые провоцирующие факторы) – развитию системного воспаления, потере веса, дальнейшему снижению количества CD4+, увеличению вирусной нагрузки. Данные факторы способствуют усилению тяжести иммуносупрессивного состояния при ВИЧ и оказывают непосредственное повреждающее действие на функционирование эндокринных органов, в частности яичников. Стойкие дизрегуляторные влияния со стороны неспецифической резистентности организма и системы нейроэндокринной регуляции, зафиксированные в нашем исследовании, могут выступать в качестве поддерживающих негативных факторов. Существенная недостаточность системы неспецифической резистентности организма, безусловно, обладает важной патогенетической значимостью в развитии репродуктивных нарушений вследствие непосредственного участия данных компонентов системы АОЗ в функционировании репродуктивной системы. Дисбаланс в системе нейроэндокринной регуляции способствует развитию ситуации, когда регуляторные механизмы клетки не в состоянии восстановить исходный гомеостаз. Существенный вклад в развитие патологического процесса вносят также межсистемные взаимосвязи показателей кортикостероидов и овариального резерва, установленные в данной группе. Возможно дальнейшее закрепление данного состояния у женщин с ВИЧ благодаря функционированию цикла с положительной обратной связью по воспроизводству токсических продуктов липопероксидации. Вследствие патогенетической значимости нарушений про- и антиоксидантного статуса, а также изменений нейроэндокринной регуляции в генезе репродуктивных расстройств у женщин с ВИЧ-инфекцией необходимо проведение своевременных коррекционных мероприятий изменений метаболизма, в том числе с использованием средств антиоксидантной терапии.

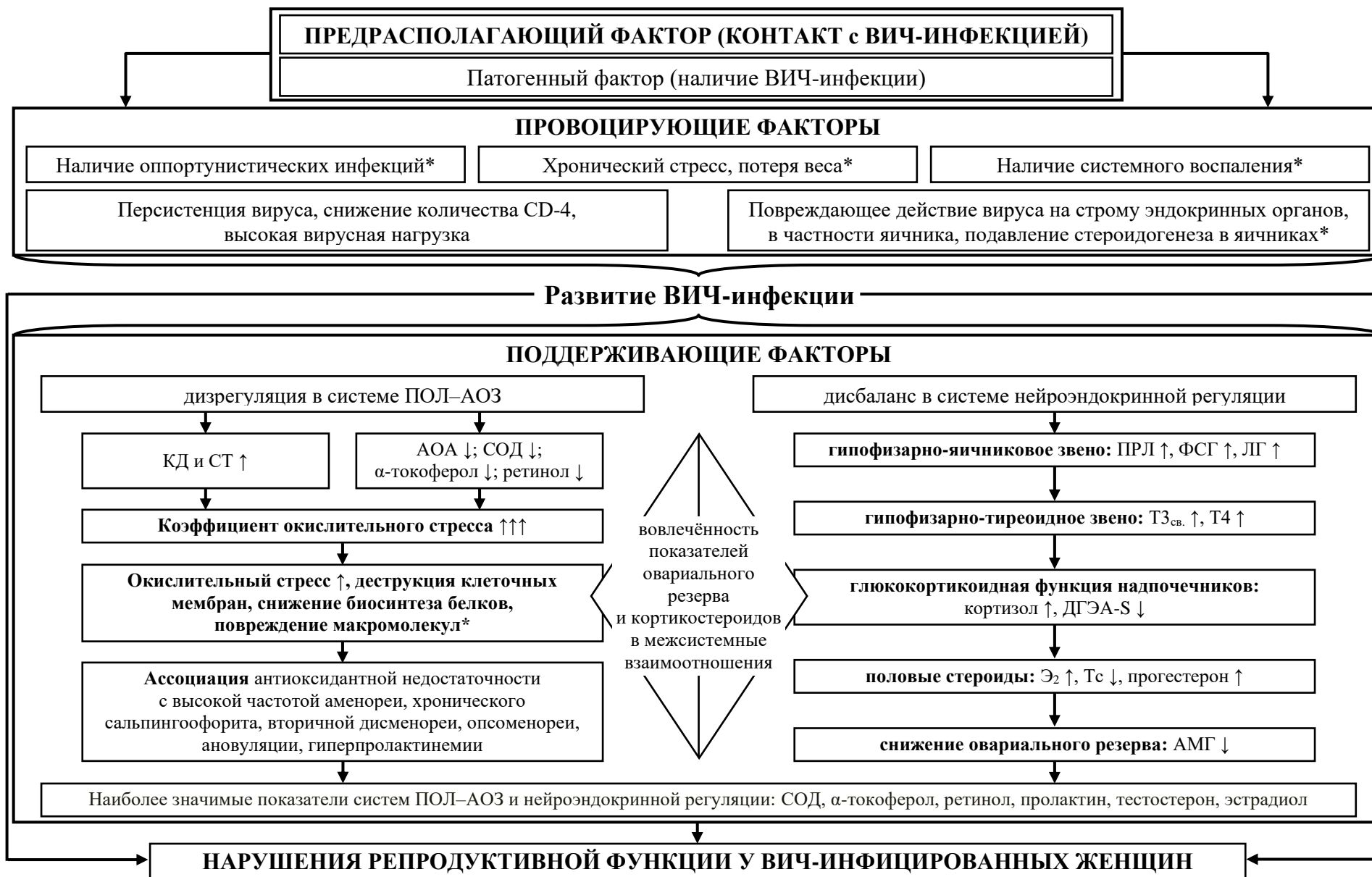


Рисунок 14 – Концептуальная схема развития нарушений репродуктивной функции у женщин с ВИЧ-инфекцией: \* – по данным литературы

## ВЫВОДЫ

1. У пациенток с ВИЧ и РН установлено более высокое содержание вторичных продуктов липопероксидации – КД и СТ (в 1,92 раза;  $p = 0,0001$ ), а также сниженные уровни общей АОА и ретинола по отношению к данным группы сравнения. Различия в между группами с ВИЧ заключались в более низких параметрах  $\alpha$ -токоферола (в 1,36 раза;  $p = 0,0007$ ) и активности СОД (в 1,13 раза;  $p < 0,0001$ ) у пациенток с ВИЧ и РН. Интегральный показатель – коэффициент окислительного стресса – в группе ВИЧ с РН увеличивался в 4,18 раза ( $p = 0,0138$ ) относительно группы сравнения.

2. При высокой вирусной нагрузке у женщин с ВИЧ и РН отмечались более низкие значения СОД (в 1,13 раза;  $p = 0,0005$ ) и ретинола (в 1,69 раза;  $p = 0,0065$ ) в сравнении с группой ВИЧ без РН.

3. Отличия в функциональной активности системы нейроэндокринной регуляции у пациенток с ВИЧ и РН от группы сравнения касались более высоких значений ТЗ<sub>св.</sub> (в 1,31 раза;  $p = 0,0030$ ) и прогестерона (в 3,29 раза;  $p < 0,0001$ ), сниженного содержания эстрадиола (в 1,61 раза;  $p = 0,0030$ ) у женщин с ВИЧ и РН. Межгрупповые различия в группах с ВИЧ касались повышенных значений Тс (в 1,76 раза;  $p = 0,0447$ ) в группе ВИЧ с РН.

4. Различия в уровне кортизола у пациенток с ВИЧ и РН были зарегистрированы по отношению к группе сравнения (в 2,01 раза выше;  $p < 0,0001$ ) и группе ВИЧ без РН (в 1,75 раза выше;  $p = 0,0066$ ).

5. Оценка овариального резерва у женщин с ВИЧ и РН показала значительное снижение уровня АМГ (в 3,02 раза;  $p < 0,0001$ ) по отношению к данным группы сравнения.

6. У женщин с ВИЧ-инфекцией и РН наблюдалась утрата большинства внутрисистемных зависимостей, со смещением активности системы АОЗ в сторону регуляции вторичных продуктов ПОЛ, вовлечённостью показателей овариального резерва и кортикостероидов в межсистемные взаимоотношения, а также с преобладанием нестабильных связей положительной направленности.

7. У женщин с ВИЧ и РН недостаточность  $\alpha$ -токоферола ассоциировалась с высокой частотой встречаемости хронического сальпингофорита (в 65 % случаев;  $p = 0,0263$ ), аменореи (в 22 % случаев;  $p = 0,0098$ ); вторичной дисменореи (в 70 % случаев;  $p = 0,0369$ ), опсоменореи (в 20 % случаев;  $p = 0,0189$ ); ановуляции (в 30 % случаев;  $p = 0,0369$ ) и гиперпролактинемии (в 57 % случаев;  $p = 0,0107$ ).

8. Включение наиболее значимых показателей систем «липопероксидация – антиоксидантная защита» (СОД,  $\alpha$ -токоферол, ретинол) и нейроэндокринной регуляции (пролактин, тестостерон, эстрадиол) в уравнения классификационных функций позволяет отнести женщин репродуктивного возраста, больных ВИЧ-инфекцией, в группы риска по развитию нарушений репродуктивной функции с точностью 81,8 %.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Тимофеева, Е. В. Особенности функционирования щитовидной железы у ВИЧ-инфицированных / Е. В. Тимофеева, О. Я. Лещенко // Вестник РАМН. – 2013. – № 10. – С. 53–57. (Scopus)
2. Тимофеева, Е. В. Современные представления о репродуктивном здоровье и потенциале у женщин с ВИЧ-инфекцией и вирусными гемоконтактными гепатитами / Е. В. Тимофеева, О. Я. Лещенко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 3 (97). – С. 128–133.
3. Menstrual and reproductive function in women with HIV-infection and antioxidant vitamins deficiency / L. I. Kolesnikova, S. I. Kolesnikov, M. A. Darenskaya, L. A. Grebenkina, E. V. Timofeeva // J. AIDS Clin. Res. – 2014. – N 5 (12). – P. 1–5. (Scopus)
4. Oxidative stress parameters in women with HIV and HIV/hepatitis B and/or C co-infection / L. I. Kolesnikova, S. I. Kolesnikov, M. A. Darenskaya, L. A. Grebenkina, E. V. Timofeeva // J. AIDS Clin. Res. – 2014. – N 5 (11). – P. 5–11. (Scopus)
5. Распространенность высокоонкогенных типов вируса папилломы человека у ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, проживающих в Иркутской области / Е. В. Беляева, О. А. Первушина, Е. В. Тимофеева, О. Я. Лещенко // Инфекционные болезни. – 2015. – № 4. – С. 57–61. (Scopus)
6. Активность реакций перекисидации липидов у женщин с ВИЧ-инфекцией / Л. И. Колесникова, М. А. Рашидова, М. А. Даренская, Л. Ф. Шолохов, Л. А. Гребенкина, Е. В. Тимофеева // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 56–57. (Scopus)
7. Оценка показателей оксидативного стресса у женщин с ВИЧ-моно и коинфекцией / Л. И. Колесникова, М. А. Даренская, М. А. Рашидова, Л. Ф. Шолохов, Л. А. Гребенкина, Е. В. Тимофеева // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14, № S1. – С. 138–139. (Scopus)
8. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией / Л. И. Колесникова, С. И. Колесников, М. А. Даренская, Л. А. Гребенкина, Е. В. Тимофеева // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 17–21. (Web of Science)
9. HIV infection in men and women of reproductive age / O. Leshchenko, A. Marianian, E. Timofeeva [et al.] // Alcohol.: Clin. Exp. Res. – 2017. – N 41 (6). – P. 150. (Scopus)
10. The correlation between antioxidant deficiency and reproductive disorders in women with HIV-infection / M. A. Darenskaya, L. I. Kolesnikova, S. I. Kolesnikov, L. A. Grebenkina, E. V. Timofeeva // Free Radic. Biol. Med. – 2017. – N 112 (1). – P. 129. (Web of Science)
11. The frequency of human papilloma virus in women of reproductive age with HIV-infection / O. Leshchenko, E. Belyaeva, O. Yershova, E. Timofeeva // J. Low. Genit. Tract Dis. – 2017. – N 21. – P. 39–40. (Scopus)
12. Оценка липопероксидных процессов у пациенток с хроническими парентеральными вирусными гепатитами и коинфекцией ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени / Л. И. Колесникова, М. А. Даренская, С. И. Колесников, Л. А. Гребенкина, М. А. Рашидова, Е. В. Генич [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 11. – С. 37–43. (Web of Science)
13. Состояние нейроэндокринной регуляции и овариального резерва у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями / Е. В. Генич, М. А. Даренская, О. Я. Лещенко, Л. Ф. Шолохов // Acta biomedica scientifica. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 116–120.
14. Alcohol use, pregnancy planning, and reproductive health concerns in people living with HIV in Russia / A. Marianian, E. Timofeeva, O. Leshchenko, L. Suturina // Alcohol.: Clin. Exp. Res. – 2018. – N 42 (6). – P. 76. (Scopus)
15. Лещенко, О. Я. Репродуктивные нарушения и их патогенетические механизмы у ВИЧ-инфицированных женщин / О. Я. Лещенко, Е. В. Генич // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – № 11 (4). – С. 20–29. (Scopus)

16. Leshenko, O. Sex behavior and reproductive attitudes of HIV-positive men and women / O. Leshenko, **E. Genich** // *Maturitas*. – 2019. – N 124. – P. 152–153. (**Web of Science**)
17. Leshenko, O. Susceptible hormones in women with HIV-infection and displeasure / O. Leshenko, **E. Genich** // *BJOG*. – 2019. – N 126. – P. 217–224. (**Scopus**)
18. Lipid peroxidation status in women with HIV-infection and reproductive disorders / M. A. Darenskaya, S. I. Kolesnikov, L. I. Kolesnikova, L. A. Grebenkina, **E. Genich** [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2019. – N 139. – P. 43–53. (**Web of Science**)
19. Определение патогенетической значимости биохимических маркеров репродуктивных нарушений у женщин с ВИЧ-инфекцией / М.А. Даренская, **Е.В. Генич**, О.Я. Лещенко, Л.А. Гребенкина, Л.Ф. Шолохов, С.И. Колесников, Л.И. Колесникова // *Технологии живых систем.* – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 53-60. (**RSCI**).
20. ВИЧ и фертильность: нейроэндокринные и метаболические аспекты / О. Я. Лещенко, **Е. В. Генич**, М. А. Даренская, Л. И. Колесникова // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 73–80. (**Scopus**)
21. Lipid peroxidation products and antioxidant components content in women with HIV and reproductive disorders / M. A. Darenskaya, **E. V. Genich**, N. V. Semenova [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2020. – Vol. 159, N S1. – P. S20. (**Web of Science**)

#### **Публикации в иных изданиях**

22. Leshchenko, O. Family and household living conditions and reproductive orientations at patients with HIV-infection / O. Leshchenko, **E. Timofeeva**, A. Atalyan // *The 16th World Congress on Human Reproduction (18–21 March, 2015, Berlin, Germany)*. – Berlin, 2015. – P. 145-146.
23. The frequency of different types of human papillomavirus among women with Hepatitis and HIV-infection / O. A. Yershova, O. Leshchenko, E. Belyaeva, A. Atalyan, **E. Timofeyeva** // *The 22nd World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (17–19 September 2015, Budapest, Hungary) : Abstracts Book*. – Budapest, 2015. – P.150-151.
24. Изменения параметров липопероксидации при хроническом вирусном гепатите и ВИЧ-инфекции сочетанной с хроническим вирусным гепатитами / Л. И. Колесникова, М. А. Рашидова, М. А. Даренская, Л. Ф. Шолохов, Л. А. Гребенкина, **Е. В. Тимофеева** [и др.] // *Человек и лекарство : Матер. XXIII Российского национального конгресса (11–14 апреля 2016 г., Москва)*. – М., 2016. – С. 127–128.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17-ОН-Пр	– 17-ОН-прогестерон, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон
GSH	– восстановленный глутатион
GSSG	– окисленный глутатион
АМГ	– антимюллеров гормон
АОА	– антиокислительная активность
АОЗ	– антиоксидантная защита
ВААРТ	– высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
Дв. св.	– двойные связи
ДГЭА-S	– дегидроэпиандростерон-сульфат
ДК	– диеновые конъюгаты
ИПК	– индекс периферической конверсии
ИпПК	– индекс прогрессирующей периферической конверсии
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путём
ИТИ	– интегральный тиреоидный индекс
КД и СТ	– кетодиены и сопряжённые триены
КОС	– коэффициент окислительного стресса
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПРЛ	– пролактин
РН	– репродуктивные нарушения
СОД	– супероксиддисмутаза
СПИД	– синдром приобретённого иммунодефицита
ССГ	– стероид-связывающий глобулин
T3	– трийодтиронин
T3 <sub>св.</sub>	– свободный трийодтиронин
T4	– тироксин
T4 <sub>св.</sub>	– свободный тироксин
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
ТБК-АП	– ТБК-активные продукты
Tc	– тестостерон
ТТГ	– тиреотропный гормон
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
Э <sub>2</sub>	– эстрадиол

---

Подписано в печать ##.04.2021. Бумага офсетная. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,0  
Тираж 100 экз. Заказ № 011-21.

---

РИО ИНЦХТ  
(Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37. E-mail: arleon58@gmail.com)