

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук

Даренская Марина Александровна

Научный консультант:
доктор медицинских наук

Лещенко Ольга Ярославна

Иркутск – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ	
О МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ, ОСОБЕННОСТЯХ	
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ И РЕПРОДУКТИВНЫХ	
НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО	
ВОЗРАСТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1 Современные представления об этиопатогенетических аспектах ВИЧ-инфекции	12
1.2 Гормональные и метаболические расстройства, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией	23
1.3 Репродуктивные нарушения и гинекологические заболевания у женщин с ВИЧ-инфекцией	29
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Объекты и дизайн исследования	35
2.2 Методы исследования	43
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1 Характеристика процессов липопероксидации – антиоксидантной защиты у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями	51
3.2 Взаимосвязь антиоксидантной недостаточности с частотой репродуктивных нарушений у ВИЧ-инфицированных женщин ..	61

3.3 Особенности состояния системы нейроэндокринной регуляции у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями	64
3.4 Сравнительный анализ изменений функциональных связей показателей систем ПОЛ–АОЗ и нейроэндокринной регуляции у женщин с ВИЧ-инфекцией	77
3.5 Определение наиболее информативных показателей систем ПОЛ–АОЗ и нейроэндокринной регуляции у женщин с ВИЧ-инфекцией и репродуктивными нарушениями	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

В настоящее время в мире насчитывается свыше 36 млн человек, живущих с ВИЧ [22]. Россия – одна из немногих стран в мире, где число новых заражений ВИЧ продолжает расти. По данным Роспотребнадзора, в нашей стране на 1 января 2019 г. было официально зарегистрировано 1 326 239 инфицированных. Характерной чертой эпидемии ВИЧ-инфекции в мире является увеличение среди пациентов числа женщин репродуктивного возраста, при этом более половины из них относятся к возрастной группе 20–29 лет [3, 4, 5, 51]. В России зарегистрировано более 400 тыс. женщин с ВИЧ, причём за последние 4 года доля женщин резко увеличилась – с 36 до 41 % [59, 61, 62]. Иркутская область является одним из лидирующих регионов РФ, где на 01.01.2020 насчитывалось 30 086 человек, живущих с ВИЧ; за 2019 год количество новых случаев увеличилось на 2943 [63]. Согласно статистике Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, доля женщин в общей структуре заболеваемости практически сравнялась с долей мужчин и составила 43,6 %. Преимущественно это женщины детородного возраста (в 91 % случаев) с явным преобладанием полового пути передачи инфекции (70,2 %) [5, 35, 54, 56]. Предполагается, что более 70 % из их числа ведут сексуально активный образ жизни и планируют рождение детей [40,70, 233, 253].

Нарушения функционирования репродуктивной системы являются неотъемлемой частью наличия ВИЧ-инфекции у женщин [19,32,103,250]. Отмечают расстройства менструального цикла в виде ановуляции, аменореи, ациклических маточных кровотечений; гипогонадизм; снижение овариального резерва, качества ооцитов [186, 294, 295]. Среди воспалительных заболеваний органов малого таза выделяют хронический эндометрит [40, 228], осложнённые формы острого воспалительного процесса придатков матки (пиосальпинксы,

гнойные тубоовариальные образования) [13, 113, 244]. У пациенток с ВИЧ регистрируются повышенная частота и тяжесть тазовых инфекций, предраковых и злокачественных поражений шейки матки [138, 252, 290]. Выяснено, что ВИЧ-инфекция может снижать фертильность женщин на любой стадии заболевания [71, 106, 167, 180, 192]. Репродуктивные потери у женщин с ВИЧ в основном связаны с инфекциями, передаваемыми половым путём, в том числе вирусом папилломы человека, цитомегаловирусной инфекцией и др. [20,38, 172, 293]. У беременных с ВИЧ, не получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), увеличивается частота акушерских осложнений, родов и неблагоприятных исходов у детей и т. д. [7, 48, 60, 68, 69, 255].

Несмотря на большое количество исследований патогенеза репродуктивных расстройств при ВИЧ-инфекции, до сих пор не существует единых подходов к пониманию факторов риска данного рода нарушений. Установлено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией часто наблюдаются расстройства нейроэндокринной регуляции гомеостаза. Причём степень выраженности эндокринных расстройств у ВИЧ-инфицированных может зависеть от стадии заболевания, наличия сопутствующих оппортунистических инфекций, очагов малигнизации, приёма ВААРТ и др. [8,39,58]. Известно, что на фоне хронической вирусной инфекции наблюдается снижение реакций неспецифической резистентности организма с развитием реакций окислительного стресса [49, 55, 64]. Имеются данные о вовлечении активных кислородных метаболитов в широкий спектр событий в инфицированных клетках и тканях, в том числе в процессы неопластической трансформации [165, 222]. Последние тенденции в исследованиях акцентированы на выявлении специфических маркеров окислительного и карбонильного стрессов, позволяющих выявить редокс-дисбаланс клетки в условиях инфекции и таргетно на него воздействовать с целью модулирования активности основных факторов транскрипции вирусных белков [44, 149]. Данные биохимические маркеры активно используются в качестве дополнительных критериев при мониторинге прогрессирования инфекции и развития побочных явлений лекарственного воздействия [26, 57].

Однако, несмотря на проводимые исследования, многие вопросы до сих пор остаются невыясненными. В частности, мало данных об интенсивности реакций окислительного стресса и активности системы нейроэндокринной регуляции у пациенток репродуктивного возраста с наличием ВИЧ, а также о взаимосвязях антиоксидантной недостаточности с репродуктивными нарушениями в условиях развития инфекции. Модуляция параметров указанных систем может представлять собой потенциально новый фармакологический подход с целью уменьшения последствий вирусного воздействия.

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,

закрывающиеся 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 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, α -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 дисрегуляторных 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 спектрофлуориметрические (определение концентрации продуктов липопероксидации, компонентов антиоксидантной защиты), спектрофотометрические (определение уровня субстратов и продуктов липопероксидации, компонентов антиоксидантной защиты), иммуноферментные (определение содержания показателей нейроэндокринной регуляции)

и статистические методы исследования. Данные методы были применены при обследовании групп: 23 женщины репродуктивного возраста, больные ВИЧ-инфекцией, с репродуктивными нарушениями (РН) – группа ВИЧ-инфекция с РН; 27 женщин репродуктивного возраста с ВИЧ-инфекцией без репродуктивных нарушений – группа ВИЧ-инфекция без РН; 30 женщин с репродуктивными нарушениями без ВИЧ – группа сравнения; 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 – α -токоферола – ассоциируется с высоким процентом встречаемости хронического сальпингоофорита, аменореи, вторичной дисменореи, опсоменореи, ановуляции.

4. Наиболее информативные показатели систем «липопероксидация – антиоксидантная защита» (СОД, α -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

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.

Апробация результатов работы проведена на расширенном заседании Учёного совета ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Материалы и основные положения диссертации доложены на:

- 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 (Орландо, США, 2020).

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.

Объём и структура 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.

ГЛАВА 1

СОВЕРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ, ОСОБЕННОСТЯХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ И РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные представления об этиопатогенетических аспектах ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция является одной из актуальнейших медицинских и социальных проблем современного общества вследствие её быстрого распространения, крайне негативного влияния на уровень здоровья и воспроизводство населения, высокого уровня летальности.

По данным ЮНЭЙДС, общее число лиц по всему миру, живущих с ВИЧ, на конец 2019 года составило 36,2 млн человек среди взрослого населения, среди них женщин – 15,9 млн [22]. Число зарегистрированных лиц, инфицированных ВИЧ, в РФ, по данным Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИД, в 2019 году составило более 1,2 млн (1 340 000) человек, однако реальное число инфицированных намного больше [47, 63].

В последние десятилетия регистрируется значительный рост ВИЧ-инфекции среди репродуктивного населения, в особенности данная тенденция коснулась женщин. Так, на начало 2019 г. в России было зарегистрировано 334 987 ВИЧ-позитивных женщин [9, 51, 47]. В структуре всех зарегистрированных ВИЧ-инфицированных доля женщин увеличилась с 37 % в 2012 г. до 41 % – в 2017 г. Таким образом, приблизительно, у каждой 200-й россиянки зафиксировано наличие ВИЧ-инфекции. Количество инфицированных ВИЧ женщин, выявляемых ежегодно, увеличивается в среднем на 6–10 % в год

[19, 54]. Иркутская область является регионом с крайне неблагоприятной эпидемиологической ситуацией, где ежегодно регистрируется 1,5–2 тысячи случаев ВИЧ. В настоящий момент на территории области проживает 30 086 человек с ВИЧ, среди них женщин – 12 830 человек (43 %), средний возраст 30–39 лет [63]. В совокупности около 2 % населения Иркутской области заражены ВИЧ-инфекцией, среди них растёт количество ВИЧ-инфицированных беременных женщин, что по критериям характерно для генерализованной эпидемии. По данным Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИД, в 2019 году на территории региона отмечался прирост новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией – на 18 %, для сравнения в России средний прирост – 3 %.

Возрастная структура женщин с ВИЧ-инфекцией, рожавших в 2006–2016 гг., отражает общую тенденцию увеличения среднего возраста ВИЧ-инфицированных лиц за счёт сокращения доли младших возрастных групп: до 18 лет, 18–21 год и 21–25 лет (в 3,3, 7,2 и 3 раза соответственно) на фоне увеличения доли группы лиц 30–40 лет в 6 раз и появления статистически значимой группы 40 лет и старше (1,9 %) [19, 40]. В 2015 г. доля родивших женщин в возрасте 30–40 лет впервые стала самой многочисленной [9, 35].

В последние годы отмечается увеличение значимости гетеросексуального пути передачи (до 66 % – в 2017 г.) среди впервые выявленных ВИЧ-позитивных с установленными факторами риска заражения, что позволяет прогнозировать дальнейший рост числа новых случаев ВИЧ-инфекции у женщин [1, 4, 11,127]. Отличительной характеристикой ВИЧ-инфекции последних десятилетий является контингент инфицированных – чаще всего инфекция поражает социально благополучных женщин, не относящихся к маргинальным слоям общества [7, 13, 20,128].

Клиническая классификация ВИЧ-инфекции

(приказ Минздравсоцразвития России № 166 от 17.03.2006)

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений.

- бессимптомная;
- острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний;
- острая инфекция с вторичными заболеваниями.

3. Латентная стадия.

4. Стадия вторичных заболеваний:

4А. Потеря веса менее 10 %; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы.

Фазы: прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии); ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

4Б. Потеря веса более 10 %; необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; волосистая лейкоплакия, туберкулёз лёгких; повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши.

Фазы: прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии); ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

4В. Кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, лёгких; внелёгочный туберкулёз; атипичные микобактериозы; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии.

Фазы: прогрессирование (на фоне отсутствия противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии); ремиссия (спонтанная, после ранее проводимой противоретровирусной терапии, на фоне противоретровирусной терапии).

5. Терминальная стадия.

**Классификация CDC (Centers for Disease Control and Prevention,
Центры по контролю и профилактике заболеваний США)**

Данная классификация оценивает как клинические, так и лабораторные показатели (число CD4⁺-Т-лимфоцитов в 1 мкл крови). Согласно классификации CDC, пациенту диагностируют ВИЧ-инфекцию либо терминальную стадию – синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД); лица, которые подпадают под критерии категорий А3, В3, С1, С2 и С3, подлежат учёту как больные СПИД (Таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая классификация ВИЧ-инфекции (CDC)

Число (%) CD4 ⁺ - Т-лимфоцитов в 1 мкл	Клинические категории		
	А – бессимптомная острая (первичная) или персистирующая генерализованная лимфаденопатия	В – манифестная	С – СПИД- индикаторные заболевания
> 500 (> 29 %)	A1	B1	C1
200–499 (> 14–28 %)	A2	B2	C2
< 200 (< 14 %)	A3	B3	C3

ВИЧ-инфекция относится к медленно прогрессирующим инфекционным заболеваниям, возникающим вследствие заражения вирусом иммунодефицита человека, поражающим иммунную систему, в результате чего организм становится высоко восприимчив к оппортунистическим инфекциям и опухолям [10, 28, 36, 46].

Вирус иммунодефицита человека принадлежит к подсемейству лентивирусов семейства ретровирусов, характерными особенностями которых являются неповторимое строение генома и наличие обратной транскриптазы (РНК-зависимая ДНК-полимераза) [8, 9, 53]. Наличие обратной транскриптазы или ревертазы обеспечивает обратную направленность потока генетической информации:

не от ДНК к РНК, а наоборот – от РНК к ДНК. Репликация ВИЧ связана только с определёнными клетками [76, 96]. Считается, что вирус способен активно проникать в клетки, на поверхности которых находится рецептор CD4, с которым он взаимодействует [58, 64]. Этот рецептор несёт в основном клетки, циркулирующие в крови, лимфе и тканевой жидкости, а также относящиеся к неспецифическим элементам нервной ткани [36]. В настоящее время выделяют два типа вируса – ВИЧ-1 и ВИЧ-2, – различающиеся по своим структурным и антигенным характеристикам. Течение инфекции, вызываемой ВИЧ-2, считается более продолжительным. Мишенью для ВИЧ, помимо CD4⁺-Т-лимфоцитов, являются и другие иммунные и неиммунные клетки [53]. Основным условием инфицирования клетки вирусом является наличие на её поверхности двух рецепторов: CD4 и одного из двух ко-рецепторов – CCR5 и CXCR4 [172]. Этому условию удовлетворяют клетки гемопоэтического ряда: макрофаги, моноциты, дендритные клетки слизистой оболочки, В-лимфоциты, НК-клетки, стволовые клетки, а также клетки центральной нервной системы, задействованные в иммунном ответе: микроглиальные клетки, астроциты, олигодендроциты, клетки капиллярного эндотелия [229]. Также вирус может присоединиться и размножиться в клетках кишечного эпителия, купферовских клетках печени, клетках плацентарного трофобласта и некоторых других [24, 27, 42].

Способность вируса использовать контакты между клетками в целях распространения многие годы недооценивалась, и лишь теперь становится понятно, что эффективность этого способа диссеминации ВИЧ в сотни и тысячи раз превосходит результаты, достигаемые в ходе заражения клеток свободными вирусными частицами [26, 37]. Этот механизм передачи вируса, по-видимому, сформировался на базе «узурпации» иммунологического синапса, образующегося в ходе естественного процесса коммуникации клеток [36, 42]. Перенос инфекционного агента между клетками происходит после образования вирусологического синапса, формирование которого облегчается наличием адгезивных молекул на поверхности взаимодействующих клеток. Одна из этих клеток – инфицированная ВИЧ CD4⁺-Т-клетка – выступает в роли донора

и продуцирует молекулы оболочечного белка ВИЧ (gp120/gp41) на внешней стороне мембраны [64, 272]. Необходимым условием образования синапса является наличие CD4-рецептора на мембране клетки-реципиента, при этом отсутствие корецептора (CCR5 или CXCR4) на эффективности синаптического слияния как такового не сказывается, но делает невозможным последующее размножение вируса в клетке [152, 166, 215]. Для переноса вирусных частиц используются два основных механизма, причём взаимоисключающими они не являются и могут использоваться клетками одновременно или последовательно [99, 162]. Первый из них связан с массивным почкованием вирионов в межклеточное пространство и последующим захватом их клеткой-реципиентом с образованием эндосомальных пузырьков [144]. Второй способ требует формирования выростов (нанотрубочек или филоподий) мембраны реципиентной клетки, образующих участки слияния с мембраной донорской клетки, возможно, путём обмена фрагментами мембран контактирующих клеток [157, 266]. Системная хроническая активация иммунной системы – основная характеристика ВИЧ-инфекции – приводит к прогрессированию заболевания и характеризуется повышенной концентрацией активированных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры, а также провоспалительных цитокинов и хемокинов [81, 91, 171]. Оболочечный белок gp120, попадая в циркуляцию крови, индуцирует при взаимодействии с моноклеарами периферической крови широкий спектр цитокинов, таких как интерфероны (ИФН) ИФН- α , ИФН- γ , интерлейкины (ИЛ) ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), но не влияет на продукцию ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [124,173,215]. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов приводит к возникновению различных патологических состояний организма, таких как кахексия, сепсис, церебральные нарушения и различные проявления аутоиммунитета [96, 130, 247]. Считается, что массивное повреждение моноцитов/макрофагов не зависит от поражённых ВИЧ CD4⁺-Т-клеток, но играет ключевую роль в патогенезе, позволяя оппортунистическим возбудителям вызвать заболевания органов и систем. Макрофаги при ВИЧ-

инфекции значительно изменяют свою функциональную активность: снижается хемотаксис, продукция активных форм кислорода, нарушается функция Fc- и C3-рецепторов, отвечающих за клиренс иммунных комплексов, антибактериальная токсичность [111, 166].

Известно, что ВИЧ влияет на функциональную активность В-лимфоцитов, увеличивая синтез иммуноглобулинов и особенно продукцию IgG. Эта гиперпродукция иммуноглобулинов нарастает при прогрессировании инфекции, причём специфические антитела к вирусным белкам составляют около 5 % от всех иммуноглобулинов. Характерно, что наибольшее количество антител образуется на вирусные белки, среди которых наиболее антигенными являются gp120 и gp41 вирусной оболочки, а также нуклеокапсидные белки p24 и p17 [9, 31]. Множественные наблюдения позволили продемонстрировать, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией имеется выраженная гипергаммаглобулинемия, ассоциированная с необычной гиперреактивностью В-клеток и аутоиммунными манифестациями [23, 36, 37, 46].

По данным многих авторов, активация иммунитета играет решающую роль в патогенезе ВИЧ-инфекции [144]. Выраженность иммунной активации является лучшим прогностическим маркером прогрессирования заболевания, независимо от показателей репликации ВИЧ [208, 240]. Т-лимфоциты под действием усиленной иммунной активации экспрессируют маркеры CD38⁺ и HLA-DR. Кроме того, в этих клетках наблюдается повышенная продукция провоспалительных цитокинов, таких как интерфероны I типа (в том числе ИФН- α); интерлейкины – ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β ; TGF- β (transforming growth factor beta, трансформирующий ростовой фактор бета), а также маркеров воспаления – растворимого CD14, цистатина, С и D-димеров, С-реактивного белка. Уровень этих маркеров повышается как в крови, так и в кишечнике [107]. Патологические изменения в кишечнике при ВИЧ-инфекции являются пусковым механизмом для начала иммунной активации. Последующее истощение клеток CD4⁺ в кишечнике и нарушение их функции приводят к повышению проницаемости кишечника для микробных продуктов. В крови может определяться повышенный уровень

липополисахарида (LPS) [24, 99, 151]. Микробные продукты (участки бактериальной ДНК, богатые CpG, флагеллин, пептидогликан) посредством реакции с TLR 2-го, 5-го и 9-го типов также вызывают активацию иммунитета. Степень микробной транслокации может быть оценена либо непосредственно через определение концентрации бактериальных продуктов в плазме, таких как LPS и бактериальных фрагментов ДНК или РНК, либо косвенно по уровню sCD14, липополисахарид-связывающего белка (LBP), EndoCAb и антифлагеллиновых антител [162]. В настоящее время известно, что в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции различные цитокины играют неоднозначную роль: как позитивную в плане её сдерживания, так и негативную в результате усиления репликации вируса и нарушения регуляции иммунитета [110]. По данным исследования С. В. Бойчук с соавт., ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7 и ФНО- α , являющихся факторами, направленными на поддержание гомеостаза иммунной системы и формирование иммунного ответа, при ВИЧ-инфекции могут индуцировать вирусную репликацию в лимфоцитах и, возможно, приводить к реактивации пула латентно инфицированных клеток, а также вызывать гибель неинфицированной популяции лимфоцитов, что приводит к нарастанию лимфопении и прогрессированию заболевания. ВИЧ способен напрямую усиливать продукцию ФНО- α иммунокомпетентными клетками, а ФНО- α в свою очередь является мощнейшим стимулятором репликации ВИЧ [6]. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 блокирует репликацию ВИЧ, индуцированную ФНО- α и ИЛ-6 [11]. Прокальцитонин является современным маркером диагностики, мониторинга тяжести течения бактериальных инфекций и имеет прогностическое значение в развитии системного воспаления бактериальной природы. У большинства больных с ВИЧ-инфекцией отмечаются признаки системного воспаления, сопровождающегося активацией системы антиэндотоксиновой защиты и повышением провоспалительных цитокинов [272]. Выраженность системного воспаления при ВИЧ-инфекции находится в обратной связи от уровня иммунодефицита: у пациентов с низкими показателями CD4⁺-лимфоцитов даже на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ)

регистрируется усиленная продукция антиэндотоксиновых белков, сопровождаемая мощной активацией медиаторов воспаления. На фоне ВИЧ-инфекции цитокиновый профиль характеризуется более выраженной провоспалительной направленностью и наиболее вероятно отражает стадию иммунодефицита, а не эффективность ВААРТ. Уровень LBP можно рассматривать как косвенный критерий выраженности иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции [81, 149].

Этиология нарушений структуры и функции нелимфоидных тканей (центральная и периферическая нервная система, сердечно-сосудистая система, почки и эндокринные органы) при ВИЧ-инфекции связана как с непосредственным инфицированием белками вируса, так и с непрямым механизмом, в основе которого лежат реакции иммунной системы [27, 57, 58]. В последнее время учёные высказывают предположения о том, что поражение органов и систем может быть обусловлено влиянием оппортунистических заболеваний, а также применением средств высокоактивной антиретровирусной терапии [9, 26, 46, 64].

Считается доказанным факт коморбидности ВИЧ с гепатитом, туберкулёзом, оппортунистическими заболеваниями [203].

По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается около 350–400 млн человек-носителей вируса гепатита В (ВГВ) и более 170 млн носителей вируса гепатита С (ВГС). Распространённость ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц в России составляет 30–90 % в зависимости от принадлежности к разным группам риска. В последние годы диагноз хронического гепатита С и/или В был установлен у 23,8–40,9 % больных ВИЧ-инфекцией российских граждан, поставленных на диспансерное наблюдение в территориальных центрах СПИДа [18, 33, 52, 63].

Сочетание ВИЧ- и ВГС-инфекций встречается часто ввиду наличия идентичных путей передачи инфекции. Вероятность передачи половым путём для ВГС, напротив, значительно ниже, чем для ВГВ или ВИЧ (риск заражения < 1 %). Существенными факторами риска передачи инфекции половым путём

являются наличие сопутствующих инфекций (таких как сифилис или венерическая лимфогранулема), повреждение слизистых оболочек [14].

Роль ВИЧ-инфекции в прогрессировании гепатита С до сих пор недостаточно понятна. Среди механизмов негативного влияния могут быть прямые вирусные эффекты, деструкция гепатоцитов иммунокомпетентными клетками, апоптоз печёночных клеток, иммунная активация, нарушение специфического противовирусного иммунного ответа [187, 249]. Однако относительно недавно было установлено, что ВИЧ может заражать гепатоциты и звёздчатые клетки печени [196, 238]. С другой стороны, репликация ВГС в лимфатических узлах продемонстрирована как у индивидуумов с гепатитом С без ВИЧ-инфекции [168], так и у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов. Кроме того, многолетние когортные исследования свидетельствуют о том, что у больных гепатитом С после заражения ВИЧ уровень РНК ВГС в крови существенно повышается. Усиление репликации ВГС при коинфекции авторы связывают как с развитием иммунодефицита, так и с непосредственным влиянием ВИЧ. Эффект ВИЧ реализуется через активацию синтеза TGF- β (антитела к цитокину блокировали усиление репликации ВГС). Исследователи также отметили, что ВИЧ для индукции внутриклеточного сигнала задействует корецепторы CCR5 или CXCR4. Эти данные интересны не столько тем, что демонстрируют способность ВИЧ усиливать воспроизводство ВГС (при изолированном гепатите С уровень вирусной нагрузки обычно не ассоциируется с тяжестью заболевания), сколько освещением возможного патогенетического механизма развития фиброза при ВИЧ/ВГС-коинфекции через индукцию образования TGF- β [159]. Несмотря на это, большинство исследователей исходят из того, что ВИЧ-инфекция сопровождается более выраженным опустошением пула CD4⁺-Т-лимфоцитов, чем и оказывает воздействие на развитие фиброза при ВИЧ/ВГС-коинфекции [8, 136].

Оценка различными авторами влияния гепатита С на течение ВИЧ-инфекции неоднозначна. Одним из параметров, характеризующих такое влияние, является регенерация CD4⁺-Т-клеток при назначении ВААРТ. К настоящему

времени накопилось немало работ, результаты которых свидетельствуют о нарушении процесса восстановления численности CD4⁺-Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных субъектов с гепатитом С [263]. Так, после получения противовирусной терапии темпы прироста числа CD4⁺-Т-клеток у коинфицированных индивидуумов были снижены в 7 раз по сравнению с аналогичным показателем ВИЧ-моноинфицированных пациентов [154, 168].

Вирус гепатита В – это один из наиболее частых возбудителей заболеваний человека во всём мире. До 95 % всех ВИЧ-инфицированных пациентов переносят гепатит В, около 10–15 % имеют хронический гепатит В. ВГВ-инфекция передаётся преимущественно половым путём. Вирус гепатита В в некоторых аспектах похож на ВИЧ, однако имеет кольцевую ДНК (ковалентнонепрерывная кольцевая ДНК). Несмотря на то, что элиминация вируса под действием специфических цитотоксических Т-лимфоцитов принципиально возможна, в последние годы всё чаще отмечаются случаи пожизненной персистенции вируса гепатита В. В связи с этим возможна реактивация вируса через несколько лет: к примеру, при иммуносупрессии, вызванной прогрессирующей ВИЧ-инфекцией [81, 99, 187].

Наличие ВИЧ-инфекции оказывает отрицательное влияние на течение хронического гепатита В. Кроме того, при этом ускоряется прогрессирование гепатита В и повышается риск развития цирроза печени. Описаны механизмы прямого повреждающего действия ВИЧ на гепатоциты, которые имеют патофизиологическую связь с изменением течения заболевания (к примеру, ССR5-опосредованный прямой цитопатический эффект и непрямой эффект, заключающийся в повышении уровня провоспалительных и апоптотических факторов). Так, у ВГВ/ВИЧ-коинфицированных пациентов часто наблюдается лишь незначительное повышение уровня трансаминаз, хотя уровень ДНК ВГВ при этом выше, чем у иммунокомпетентных пациентов. В соответствии с этим, несмотря на более низкую активность воспалительного процесса, у данной категории пациентов чаще развиваются фиброз и цирроз печени. Кроме того,

приблизительно в 3 раза возрастает риск проявлений гепатотоксичности при приёме антиретровирусных препаратов [18, 91, 214].

1.2 Гормональные и метаболические расстройства, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией

Известно, что при инфицировании ВИЧ у пациентов часто наблюдаются расстройства нейроэндокринной регуляции гомеостаза [104, 124, 293]. Данные изменения касаются практически всех уровней и сопровождаются изменением композиции тела, липодистрофией, изменением чувствительности к метаболическим гормонам (снижение лептина, адипонектина) [107, 159, 186].

Степень выраженности эндокринных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов имеет прямую зависимость от стадии заболевания. Так, при ранней (асимптоматичной) стадии ВИЧ-инфекции при стимуляции надпочечников (введение адренокортикотропного гормона) частота сниженной ответной реакции составляла 8–14 % [97, 104, 121], а при поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или СПИДе нарушение функции надпочечников выявлялось уже у 54 % пациентов [160, 210, 211].

Сопутствующие оппортунистические инфекции, геморрагии и/или очаги малигнизации (лимфома или саркома Капоши) могут непосредственно поражать органы внутренней секреции у больных СПИД [46]. Кроме того, на изменение функции эндокринных желез может влиять приём противовирусных препаратов [155, 295]. Так, установлено, что одновременное введение глюкокортикоидов и ингибитора протеаз ритонавира может вызвать у ВИЧ-инфицированных пациентов подавление функции надпочечников [72, 96].

Среди наиболее вероятных причин развития эндокринной дисфункции выделяют продукты вирусного генома [95, 123, 155]. Установлено, что оболочечный белок gp120 взаимодействует с моноклеарами периферической крови, вследствие чего происходит выделение широкого спектра цитокинов, таких как ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α , при этом

подавляется продукция ИЛ-2 и ИЛ-4, что напрямую связано с прогрессированием заболевания [120, 161]. Данный белок обладает нейротоксичностью, может стимулировать продукцию кортиколиберина, вазопрессина, а также непосредственно блокировать рецепторы соматолиберина [166, 266]. Другие продукты вирусного генома – белки Vpr и Tat – считаются ответственными за изменение чувствительности клеток к глюкокортикоидам. Отмечено, что Tat-белок обладает нейродегенеративными эффектами, а Vpr является непосредственным «виновником» развития резистентности к инсулину [86, 88, 296].

Несмотря на многообразие причин эндокринной дисфункции при ВИЧ-инфекции, обращают на себя внимание факты, свидетельствующие о тесной взаимосвязи между прогрессией развития иммунодефицитного состояния и уровнем отдельных гормонов. Так, выявлена позитивная корреляция между снижением абсолютного числа CD4⁺-Т-клеток и уменьшением концентрации дегидроэпиадростерона [77,189,258]. Другая группа авторов обнаружила негативную корреляцию между численностью CD4⁺-Т-клеток и уровнем кортизола при ВИЧ-инфекции [90, 245]. Имеются данные о дефиците у ВИЧ-инфицированных пациентов соматотропного гормона [101].

Пациенты, страдающие СПИД, имеют признаки гипотиреоза, течение которого, как правило, не зависит от использования противовирусных средств [121, 123]. У ВИЧ-инфицированных лиц также наблюдаются проявления недостаточности коры надпочечников [183, 197, 243]. С позиций современной иммунофизиологии такая тесная ассоциация может определяться существованием реципрокных отношений между нервной, эндокринной и иммунной системами [294, 296].

Представлены данные о том, что недостаток или избыток ряда гормонов может существенно влиять на динамику развития ВИЧ-инфекции и определять выраженность иммунодефицитного состояния [131, 200, 264]. Существуют также многочисленные факты успешного применения соматотропного гормона

или соматолиберина для восстановления регенераторного потенциала иммунной системы у больных СПИД [101, 194, 210].

По данным P. Varthakavi (2009), у 1–2 % ВИЧ-инфицированных лиц регистрируются заболевания щитовидной железы. Однако изменения функции щитовидной железы отмечаются у 35 % пациентов с ВИЧ. Патогенез поражения щитовидной железы может быть обусловлен несбалансированным питанием, активизацией оппортунистических инфекций (цитомегаловирус, пневмоцисты, токсоплазмы), воздействием медиаторов воспаления – ФНО- α и ИЛ-6, которые могут резко снижать уровни тиреотропного гормона и трийодтиронина и повышать содержание реверсионного T_3 , аутоиммунным поражением с формированием антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину [161, 236, 261, 279].

В частности, высказывалось предположение о том, что эутиреоидный синдром может иметь благоприятное значение для выживания больного, т. к. адаптирует организм к хронической патологии посредством снижения базального уровня метаболизма в клетках, что приводит к снижению потребности в калориях [160, 218, 276]. По данным С. J. Hoffmann и Т. Т. Brown (2011), у 16 % больных, находящихся на стадии СПИДа, был обнаружен синдром эутиреоидной патологии с повышением содержания реверсионного T_3 , нормализация которого произошла с началом антиретровирусной терапии. В ряде исследований, посвящённых изучению функционирования щитовидной железы у ВИЧ-инфицированных лиц, приводятся данные о негативном влиянии ВААРТ: ингибиторы протеазы, оказывающие воздействие на метаболизм тиреоидных гормонов в печени и периферических тканях за счёт активации глюкуронилтрансферазы, могут способствовать развитию гипотиреоза [88, 226, 275].

Выяснено, что ВИЧ-инфекцию часто сопровождают нарушения гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы, её дисфункция на ранних стадиях заболевания проявляется в виде гиперкортизолемии, которую связывают с повышением уровня цитокинов, индуцирующих продукцию глюкокортикоидов. При прогрессировании инфекции наблюдается повышенный уровень кортизола, что, вероятно, связано с хроническим стрессом, при котором имеет место

повышение продукции всех стероидов – от надпочечниковых андрогенов до кортизола. Другим возможным объяснением гиперкортизолемии является повышение уровня кортизол-связывающего глобулина [90, 114, 269]. У ВИЧ-инфицированных пациентов стероидный метаболизм сдвинут в сторону синтеза кортизола; активность ферментов, участвующих в синтезе надпочечниковых андрогенов и 17-дезоксистероидов, снижается [140, 194, 210].

Часто у ВИЧ-инфицированных пациентов развивается резистентность к глюкокортикоидам на фоне гиперкортизолизма и повышения продукции провоспалительных Th1-цитокинов, включая ФНО- α и ИЛ-1 [132, 142, 184]. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции увеличивается вероятность развития надпочечниковой недостаточности в результате оппортунистических инфекций (чаще – цитомегаловирусной) или неопластической инфильтрации надпочечников и/или гипофиза. Лекарственные препараты, используемые при терапии ВИЧ-инфекции, также могут способствовать развитию адреналовой недостаточности [207, 284, 290].

Психоэмоциональный стресс, который испытывают пациенты, узнавшие о том, что они инфицированы, несомненно, является важным элементом патогенеза системных расстройств у ВИЧ-инфицированных взрослых [132, 137, 230, 258].

J. Ohl и M. Partisani в 2010 г. провели анализ овариального резерва у 78 ВИЧ-инфицированных женщин: у 63 % из них выявили уменьшение количества антральных фолликулов яичников, что не соответствовало возрастной норме, у 36 % – снижение уровня ингибина В, у 57 % – низкий уровень антимюллера гормона, у 23 % – повышение фолликулостимулирующего гормона [74, 119, 242].

N. Willems и C. Lemoine в 2013 г. проводили обследование 54 ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста (гормональный профиль, демографическая, акушерская, гинекологическая и инфекционная характеристики) с целью выявления яичниковой дисфункции. 10 % обследуемых женщин имели преждевременную менопаузу, сниженный уровень антимюллера гормона. Анализируя полученные данные, учёные

предположили, что яичниковая дисфункция связана с повреждающим действием самого вируса или аутоиммунным процессом на его фоне, а также с действием ВААРТ [84, 180, 271].

При обследовании 2621 ВИЧ-инфицированной женщины отмечена важная закономерность между содержанием в крови CD4-лимфоцитов и уровнем антимюллера гормона. Сделано предположение, что при нормализации количества клеток CD4⁺ в диапазоне от 450 до 1500 клеток/мл на фоне ВААРТ уровень антимюллера гормона вырастает, значит лимфоциты CD4⁺ могут оказывать влияние на функционирование фолликула в яичнике, более конкретно – на функцию клеток гранулёзы, которые являются исключительным источником данного гормона. Т-хелперные клетки могут играть важную роль в функции клеток яичниковой гранулёзы и физиологии фолликулов [106, 147, 167].

Метаболические нарушения. Многие исследователи считают, что существуют определённые кофакторы, которые могут играть решающую роль в развитии СПИД при ВИЧ-инфекции, и один из них – это повышение уровня активных форм кислорода (АФК), наличие которых было зафиксировано на начальной стадии заболевания [256, 257]. Кроме того, задержка ответа иммунной системы при ВИЧ может быть связана с истощением антиоксидантов, которые играют критическую роль в удалении избытка активных форм кислорода, чтобы поддерживать нормальные физиологические условия. Это соотношение проокислитель/антиоксидант приводит к дисбалансу, известному как окислительный стресс (ОС). Данное состояние является неотъемлемым элементом в прогрессии многих заболеваний, включая и СПИД [43, 216, 277].

Исследователи доказывают, что АФК играют решающую роль в экспрессии ВИЧ-инфекции и развития СПИДа, так как вирус вызывает ОС, нарушая клеточную антиоксидантную защиту, и инициирует окислительные реакции [122, 195, 232]. Так как изменение клеточного окислительно-восстановительного потенциала – состояние нормальной физиологической переменной, любой дисбаланс может вызывать клеточный ответ путём пролиферации, транскрипционной активации или апоптоза [105, 289].

ОС может индуцировать апоптоз, а АФК могут быть триггерами в запуске путей апоптоза, ответственных за разрушение Т-клеток при ВИЧ-инфекции. Стоит отметить исследование, в котором изучали взаимосвязь среди CD4⁺-Т-клеток, спонтанный апоптоз и Fas-рецепторы лимфоцитов ВИЧ-1-инфицированных пациентов. Рядом исследователей доказано значительное увеличение экспрессии Fas на CD4⁺-Т-клетках, выраженное истощение CD4⁺, что в итоге приводит к повышению прогрессии болезни, если подавлять уровни АФК в начале инфекционного процесса путём антиоксидантного лечения. Это позволит уменьшить экспрессию Fas, активированные пути апоптоза и истощение Т-клеток [92, 205, 223].

Кроме того, в условиях ВИЧ-инфекции происходит активация макрофагов для усиления воспалительного ответа, но ОС ослабляет фагоцитарную реакцию, поэтому неэффективно осуществляется клиренс апоптотических клеток и возникает состояние хронического воспаления [123, 170, 257].

ОС влияет на повышенную транскрипцию ВИЧ-инфекции путём активации рецепторов транскрипционного ядерного фактора-каппа В (NF-κB), который контролирует транскрипцию ДНК и тесно связан с изменением окислительно-восстановительного потенциала клетки. В цитоплазме NF-κB привязан к ингибирующему фактору (IκB) в неактивной форме. Прооксидантное состояние запускает IκB и таким образом активирует NF-κB, он транслоцируется в ядро, связывается с ДНК, и начинается транскрипция ВИЧ [105, 107, 130].

Имеются исследования, согласно которым у ВИЧ-инфицированных в период первичных проявлений снижается активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), увеличивается концентрация малонового диальдегида (МДА), при этом с прогрессированием заболевания вышеописанные изменения в системе ПОЛ–АОЗ («липเปอร์оксидация-антиоксидантная защита») усугубляются [55, 133]. В данных условиях фагоциты утрачивали способность развивать кислородный взрыв при встрече с вирионом, происходило многократное нарастание активности обоих ферментов АОЗ, создавались дополнительные благоприятные условия для

размножения вириона, в которых те же ферменты являлись факторами их жизнедеятельности и вирулентности [224].

Получены результаты по измерению уровня сывороточного витамина E у 121 ВИЧ-инфицированного пациента с разной стадией заболевания с разницей в 12 месяцев, при этом средний показатель был снижен и не выявлены существенные корреляции с уровнем CD4 [80]. Многие исследования в последующие годы доказали, что правильно подобранная терапия с применением антиоксидантов приводит к снижению вирусной нагрузки (путём подавления транскрипции ВИЧ), восстановлению иммунной функции [221, 251]. Не последнюю роль в этом играет витамин E, который выполняет защитную функцию в клеточных мембранах, предотвращая ПОЛ, а также повышает активность других антиоксидантов [115, 286]. Было установлено, что α -токоферол уменьшает уровни NF- κ B в ВИЧ-инфицированных культурах клеток и лимфоцитов, тем самым снижая вирусную репликацию, и ингибирует гибель клеток [85, 176, 191].

Таким образом, гормональные и метаболические расстройства тесно взаимосвязаны при ВИЧ-инфекции, дисфункция этих систем является важным звеном патогенеза многих нарушений, в том числе и репродуктивных, а также способствует более быстрому развитию СПИДа, поэтому мониторинг за состоянием этих систем может дать дополнительную информацию о возможностях и путях предотвращения прогрессирования ВИЧ-инфекции и других сопутствующих заболеваний.

1.3 Репродуктивные нарушения и гинекологические заболевания у женщин с ВИЧ-инфекцией

В связи с устойчивым ростом числа ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, а также проведением ВААРТ-терапии, способствующей улучшению качества и продолжительности жизни больных,

возникает острая необходимость изучения особенностей репродуктивных расстройств у данной категории пациенток [35, 40, 59, 148, 182].

По различным данным [73, 83, 178], женщины в 4 раза больше восприимчивы к ВИЧ, чем мужчины. Это объясняется анатомическими и гистологическими особенностями их организма: во-первых, довольно продолжительным нахождением во влагалище семенной жидкости; во-вторых, высокой концентрацией вирусных частиц в сперме и повышенной чувствительностью стенок влагалища. Травмы и воспалительные заболевания влагалища, наличие инфекций, передающихся половым путём, использование оральных контрацептивов, генитальные травмы приводят к уменьшению плотности многослойного эпителия и могут повышать риск трансмиссии ВИЧ-инфекции [87, 139, 278]. Гормональные колебания также могут приводить к прогрессированию инфекции; это происходит при повышенном уровне эстрогенов, а прогестерон в свою очередь способствует снижению вирусной нагрузки [239, 242, 248].

Ряд исследователей указывают на способность ВИЧ инфицировать клетки и ткани женского репродуктивного тракта, включая фаллопиевы трубы, матку и шейку матки, за счёт ко-рецепторов ВИЧ-1 на поверхности эпителиальных клеток данных органов, а также индуцируя воспалительный процесс с участием других инфекционных агентов [34, 107, 125, 261]. Стоит отметить, что проникновение ВИЧ-инфицированных клеток происходит в эндоцервиксе, влагалище, эндометрии во время менструального цикла – и особенно в лютеиновую фазу и при использовании гормональных контрацептивов, дефиците витамина А, гонорее и кандидозной инфекции [180, 254, 273]. Стоит отметить, что при антиретровирусной терапии РНК ВИЧ-1 обнаруживается в вагинальных выделениях у 33 % женщин с вирусной нагрузкой < 500 копий/мл и у 25 % женщин с вирусной нагрузкой < 50 копий/мл. Этим объясняется эффект применения АРТ, которая может сократить риск сексуальной и вертикальной передачи, но не может полностью исключить последний [231, 280, 282].

Многочисленные независимые исследования свидетельствуют о наличии отягощённого акушерского анамнеза у ВИЧ-инфицированных женщин, соответствующем увеличении частоты осложнений беременности и родов. Пациентки с ВИЧ имеют в анамнезе случаи невынашивания беременности (самопроизвольные аборты, неразвивающаяся беременность), внематочной беременности, частота которых почти в 2 раза превышает аналогичные показатели у женщин без ВИЧ [75, 234, 250, 255].

Отмечают нарушения менструальной функции у женщин с ВИЧ, обусловленные влиянием целого ряда причин, в том числе приёмом препаратов антиретровирусной терапии [116, 151]. Так, среди осложнений приёма индинавира могут быть меноррагии или метроррагии [145, 192]. Безусловно, ВИЧ-серопозитивные женщины подвергаются постоянному стресс-воздействию [181, 197, 242], что также может негативно отражаться на состоянии менструального цикла пациенток. Отмечается развитие вторичной аменореи, дисфункциональных маточных кровотечений [13, 151, 237].

Одной из основных причин развития аменореи среди женщин, живущих с ВИЧ, исследователи часто называют потерю массы тела [131, 220]. Они сообщили о распространённости аменореи у 20 % женщин с ВИЧ, которые ретроспективно сообщили о своих менструациях. Аменорея регистрировалась у 38% женщин, которые потеряли более 90 % своего веса по сравнению со средней нормой и коррелировала с уменьшением мышечной массы, уровнем эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови [188].

Ряд учёных провели крупное проспективное исследование с использованием 802 менструальных дневников ВИЧ-инфицированных женщин. В результате были выявлены ановуляторные циклы, что сопровождалось отсутствием предменструального синдрома и преобладанием коротких циклов до 21–24 дней [112]. Также группой исследователей была выявлена взаимосвязь между нарушениями менструальной функции и состоянием иммунной системы. При уровне CD4-клеток 200–500 клеток/мкл у 9 % женщин выявлялась аменорея,

при уровне CD4-клеток менее 100 клеток/мкл – у 19 %, что свидетельствует о связи между иммуносупрессией и аменореей [78, 135, 260].

Среди причин нарушения функции яичников при ВИЧ отмечают гипоталамо-гипофизарную дисфункцию и низкий уровень тестостерона [88, 117, 276]. Снижение уровня тестостерона было продемонстрировано у ВИЧ-положительных женщин даже при отсутствии потери массы тела [118, 160]. Ряд авторов [204, 217, 230] считают ВИЧ-инфекцию одной из главных причин развития синдрома андрогенной недостаточности.

Имеются также исследования, согласно которым в условиях регулярного менструального цикла у ВИЧ-пациенток отмечается лишь незначительное нарушение овуляторной функции, связанное с уровнем CD4-клеток [89, 93, 97].

ВИЧ-инфицированные женщины чаще, чем серонегативные, поражаются вирусом папилломы человека (ВПЧ) и более восприимчивы к нему; для них характерно многообразие типов онкогенных вирусов, распространение цервикальной интраэпителиальной неоплазии и развитие агрессивных форм инвазивного рака шейки матки [252, 262, 291]. ВИЧ-инфекция повышает риск поражения наружных половых органов вирусом папилломы человека с развитием остроконечных кондилом [102, 175, 241], а также способствует более раннему развитию рака шейки матки [126, 144]. Вследствие того у женщин с ВИЧ-инфекцией значительно чаще диагностируются повреждения эпителия шейки матки, в частности дисплазии 2–3-й степени [79, 125], и рак [96, 99]. С увеличением иммуносупрессии, уменьшением уровня CD4⁺-клеток дисплазию и рак шейки матки [16, 17] диагностируют чаще [271, 273], а частота выделения ВПЧ возрастает. Выявлена также прямая зависимость между продолжительностью ВИЧ-инфекции и возникновением патологии шейки матки. До наступления эпохи АРТ цервикальная дисплазия развивалась у 20 % ВИЧ-инфицированных женщин в течение трёх лет после установления диагноза ВИЧ-инфекции [79, 172, 281]. Установлено, что АРТ предотвращает развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии [163, 278], способствует снижению

частоты и регрессу ВПЧ-повреждений шейки матки [202, 217], предотвращению рецидива повреждений шейки матки.

Оценка гинекологического анамнеза выявила высокое распространение воспалительных заболеваний органов малого таза у ВИЧ-инфицированных женщин [131, 153, 280]. Наиболее часто диагностируют хронический эндометрит [228, 271, 273], осложнённые формы острого воспалительного процесса придатков матки (пиосальпинксы, гнойные tuboовариальные образования) [113, 143, 174]. Репродуктивные потери, возникающие у женщин с ВИЧ, в основном связаны с инфекциями, передаваемыми половым путём [268, 292], а послеродовой период чаще всего осложняется эндометритом [75, 255].

Стоит отметить, что поражение половых органов у женщин с ВИЧ-инфекцией полиэтиологично [282, 292]: во-первых, это условно-патогенная микрофлора; во-вторых, поражение оппортунистическими инфекциями, сопровождающимися ВИЧ; в-третьих, высокий уровень инфекций, передающихся преимущественно половым путём (ИППП) – хламидиоза, микоплазмоза, гонореи, трихомониаза, причём встречаются и микст-формы [254, 273, 287]. Иммунодефицит и уменьшение уровня CD4⁺ способствуют развитию различного рода инфекций, которые могут находиться в организме в латентном состоянии, в частности вируса папилломы человека, вируса герпеса 2-го типа, цитомегаловирусной инфекции [108, 201, 273, 291].

ИППП, как правило, повышают концентрацию вируса иммунодефицита человека в сперме и вагинальном секрете, а также увеличивают количество CD4⁺-клеток, являющихся мишенью для вируса [208, 213], приводят к нарушению целостности слизистых оболочек и кожных покровов, что способствует более интенсивному проникновению ВИЧ в организм [129, 150, 274].

При сравнительном исследовании показано, что вульвовагиниты различной этиологии, а также вульварная интраэпителиальная неоплазия у ВИЧ-инфицированных женщин диагностируются статистически значимо чаще, чем у ВИЧ-серонегативных [172, 278]. Заболевания вульвы и влагалища имеют отличия у женщин с ВИЧ: герпес второго типа может проявляться в виде

псевдоэпителиоматозной гиперплазии, которая гистологически имитирует плоскоклеточный рак [164, 244]; остроконечные кондиломы (генитальные бородавки) коррелируют с низкокандерогенными 6-м и 11-м типами ВПЧ, а их частота – со степенью иммунодефицита [163].

Частота колонизации влагалища *Candida albicans* у ВИЧ-инфицированных женщин выше, чем у серонегативных, а также коррелирует со степенью иммуносупрессии [34, 244]. Исследователи ассоциируют кандидозное поражение влагалища с ранними проявлениями ВИЧ-инфекции, а также с высокой частотой приёма антибактериальных препаратов [282, 287].

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о высокой частоте встречаемости заболеваний органов малого таза у женщин с ВИЧ, при этом до сих пор не существует единых подходов к пониманию факторов риска, патогенетически значимых особенностей, принципов диагностики и лечения гинекологических заболеваний и репродуктивных расстройств у ВИЧ-инфицированных женщин. Важным шагом представляется выявление патогенетически значимых метаболических маркеров развития репродуктивных расстройств, позволяющих на ранних стадиях диагностировать нарушения репродуктивной функции у женщин с ВИЧ-инфекцией.

ГЛАВА 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты и дизайн исследования

Работа выполнена на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (директор – д.м.н., член-корр. РАН, профессор РАН Л. В. Рычкова) в лабораториях патофизиологии (зав. лабораторией – д.б.н. Л. А. Гребёнкина) и физиологии и патологии эндокринной системы (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Л. Ф. Шолохов) в период с 2012 по 2017 гг. Клиническое обследование женщин с ВИЧ-инфекцией проводилось в отделении № 5 ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» (главный врач – к.м.н. В. А. Хабудаев, зав. 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.

Дизайн исследования: кросс-секционное, когортное исследование.

На первом этапе на базе ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» 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 (Таблица 2):

- 1) фертильные (женщины, имевшие беременность в течение текущего года или продолжающие сохранять беременность в данное время);
- 2) предпологаемо фертильные (женщины, имевшие в анамнезе беременность более 1 года назад);
- 3) первично бесплодные (женщины, в анамнезе которых не было беременности, несмотря на регулярные половые контакты в течение года, при условии отсутствия использования методов контрацепции);

4) вторично бесплодные (бесплодные женщины с наличием беременности в анамнезе);

5) с неизвестной фертильностью (женщины с отсутствием беременности в анамнезе вследствие использования методов контрацепции и/или при условии нерегулярных половых контактов).

22 женщины составили группу фертильных, 18 – группу предполагаемо фертильных, 17 – группу женщин с неизвестной фертильностью; остальные были отнесены к первично и вторично бесплодным (Таблица 2). Статистически значимых различий в отношении частоты встречаемости женщин в отдельных группах выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 2 – Распределение женщин по группам фертильности

Фертильные	Предполагаемо фертильные	Первично бесплодные	Вторично бесплодные	Неизвестная фертильность
22 (27 %)	18 (22 %)	12 (14 %)	14 (17 %)	17 (20 %)

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

На втором этапе в исследовании приняли участие 50 женщин с ВИЧ-инфекцией, в число которых вошли 23 женщины (средний возраст $30,8 \pm 2,9$ года) с ВИЧ-инфекцией, имеющие репродуктивные нарушения (ВИЧ с РН) (первично и вторично бесплодные), и 27 женщин (средний возраст $31,4 \pm 7,1$ года) с ВИЧ-инфекцией, не имеющие репродуктивных нарушений (ВИЧ без РН) (фертильные и предполагаемо фертильные). Диагноз ВИЧ выставлялся на основании эпидемиологических, клинических данных и был подтверждён обнаружением

специфических антител методом иммуноферментного анализа и иммунного блотинга к белкам ВИЧ 1-го типа; стадия заболевания – в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России № 166 от 17.03.2006 г.

В качестве групп сравнения использовались данные 28 практически здоровых женщин (средний возраст $32,3 \pm 2,8$ года) (контрольная группа) (фертильные или предполагаемо фертильные женщины) и 30 женщин (средний возраст $29,5 \pm 3,2$ года) с репродуктивными нарушениями (первичное или вторичное бесплодие) без ВИЧ-инфекции (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 (анамнестическое и клинико-гормональное обследования, исследование проб спермы).

Критериями включения во все четыре группы (ВИЧ с РН, ВИЧ без РН, контрольная и группа сравнения) были: репродуктивный возраст (18–45 лет); регулярная половая жизнь в течение года при отсутствии контрацепции; подписание информированного согласия. Из **исследования исключались** женщины, не соответствующие критериям включения, а также отказавшиеся принять участие в научном исследовании.

Каждая пациентка перед началом обследований подписывала информированное согласие на участие в данном исследовании. В работе с женщинами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2008 ред.). Все исследования были одобрены Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка из Протокола № 6.3 от 26.10.2012).

Каждой женщине во время исследования проводили: анкетный опрос, общеклинические обследования, гинекологический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования (см. 2.2 Методы исследования).

Клинико-anamнестические характеристики

ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями

При анализе показателей, характеризующих наличие ВИЧ-инфекции у женщин в обеих клинических группах (ВИЧ с РН, ВИЧ без РН) статистически значимых отклонений выявлено не было ($p > 0,05$); все данные отображены в таблице 3.

Средняя продолжительность заболевания в группе с ВИЧ и РН составила $10 \pm 1,5$ года, в группе ВИЧ без РН – $8 \pm 2,5$ года. В группе ВИЧ с РН 8 (35 %) женщин получали ВААРТ, в группе ВИЧ без РН – 11 (40 %). Стоит отметить, что основной путь передачи вируса половой: 18 (80 %) против 24 (90 %) случаев, соответственно, в группах ВИЧ с РН и ВИЧ без РН. Парентеральный путь зафиксирован у 5 (20 %) женщин с РН и у 3 (10 %) женщин без РН (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика ВИЧ-инфекции обследованных женщин (%)

Показатели	ВИЧ с РН ($n = 23$), n (%)	ВИЧ без РН ($n = 27$), n (%)	p
Средняя продолжительность заболевания	$10 \pm 1,5$	$8 \pm 2,5$	0,397
Приём ВААРТ	8 (35 %)	11 (40 %)	0,317
Половой путь передачи	18 (80 %)	24 (90 %)	0,149
Парентеральный путь передачи	5 (20 %)	3 (10 %)	0,380

Примечание: p – статистическая значимость различий

В группе ВИЧ с РН вирусная нагрузка составила $317,7 \pm 130,3$ тыс. копий/мл, что в 2 раза больше, чем в группе ВИЧ без РН –

142,06 ± 98,4 тыс. копий/мл ($p = 0,001$). Согласно общепринятой классификации, вирусная нагрузка подразделяется на высокую (от 100 тыс. до 1 млн копий/мл), среднюю (20–100 тыс. копий/мл), низкую (менее 20 тыс. копий/мл), и неопределяемую нагрузку (менее 50 копий/мл). В группе ВИЧ с РН было выявлено 14 (61 %) женщин с высоким уровнем нагрузки, в группе ВИЧ без РН – 22 (81 %) женщины ($p = 0,65$).

По уровню CD4+ статистически значимых отличий в группах не выявлено: в группе ВИЧ с РН – 105,23 ± 4,2 клеток/мкл, в группе ВИЧ без РН – 133,56 ± 6,5 клеток/мкл ($p = 0,87$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика показателей вирусной нагрузки и CD4⁺-клеток обследованных женщин с ВИЧ

Лабораторные показатели	ВИЧ с РН	ВИЧ без РН	<i>p</i>
Вирусная нагрузка, тыс. копий/мл	317,7 ± 130,3	142,06 ± 98,4	0,001*
Уровень CD4+, клеток/мкл	105,23 ± 4,2	133,56 ± 6,5	0,87

Примечание: *p* – статистическая значимость различий; * – различия между группами статистически значимы

В процессе нашего исследования были проанализированы коморбидные заболевания у женщин групп ВИЧ с РН и ВИЧ без РН (Таблица 5); статистически значимых отличий по частоте встречаемости хронических болезней миндалин (43 % и 55 % случаев), хронического гастрита/дуоденита (21 % и 26 % случаев), хронического панкреатита (13 % и 14 % случаев), хронического цистита (8,6 % и 14 % случаев), хронического вирусного гепатита В, С (48 % и 44 % случаев), папилломавирусов (45 % и 40 % случаев соответственно) выявлено не было ($p > 0,05$). Стоит отметить, что частота встречаемости воспалительных заболеваний органов малого таза, вызванных хламидиозом, гонореей, трихомониазом, сифилисом, практически сопоставима в обеих группах

и составляет в группе ВИЧ с РН 9 (39 %) случаев, в группе ВИЧ без РН – 5 (18 %) случаев ($p > 0,05$).

Таблица 5 – Коморбидные заболевания у обследованных женщин (%)

Заболевание, код по МКБ	ВИЧ с РН ($n = 23$), n (%)	ВИЧ без РН ($n = 27$), n (%)	p
Хронические болезни миндалин, J35.0	10 (43 %)	15 (55 %)	0,113
Хронический гастрит/дуоденит, K29.5	5 (21 %)	7 (26 %)	0,24
Хронический гепатит вирусной этиологии (В, С), V18.2, V18.1	11 (48 %)	12 (44 %)	0,317
Хронический панкреатит, K86.1	3 (13 %)	4 (14 %)	0,26
Хронический цистит, N30.1	2 (8,6 %)	4 (14 %)	0,168
Воспалительные заболевания органов малого таза, вызванные хламидиозом, гонореей, трихомонозом, сифилисом, A56.1, A54, A53, A59	9 (39 %)	5 (18 %)	0,36
Папилломавирусы, B97.7	10 (45 %)	12 (40 %)	0,129

Примечание: p – статистическая значимость различий

При анализе паритета женщин группы ВИЧ с РН выявлено следующее: роды в анамнезе – у 56 % женщин, невынашивание беременности – 17 % случаев, медицинский аборт – 61 %, эктопическая беременность – 8 %, осложнения после медицинского аборта и родов – 25 %, первичное бесплодие – 43 %, вторичное бесплодие – 57 %. В группе ВИЧ без РН роды в анамнезе были у 70 % женщин, медицинский аборт – 30 % случаев, осложнения после медицинского аборта и родов – 17 %. Стоит отметить, что в группе ВИЧ с РН было выявлено статистически значимое отличие по частоте встречаемости медицинских аборт (14 (61 %) случаев) в сравнении с группой ВИЧ без РН (8 (30 %) случаев; $\chi^2 = 4,919$; $p = 0,027$) (Рисунок 1).

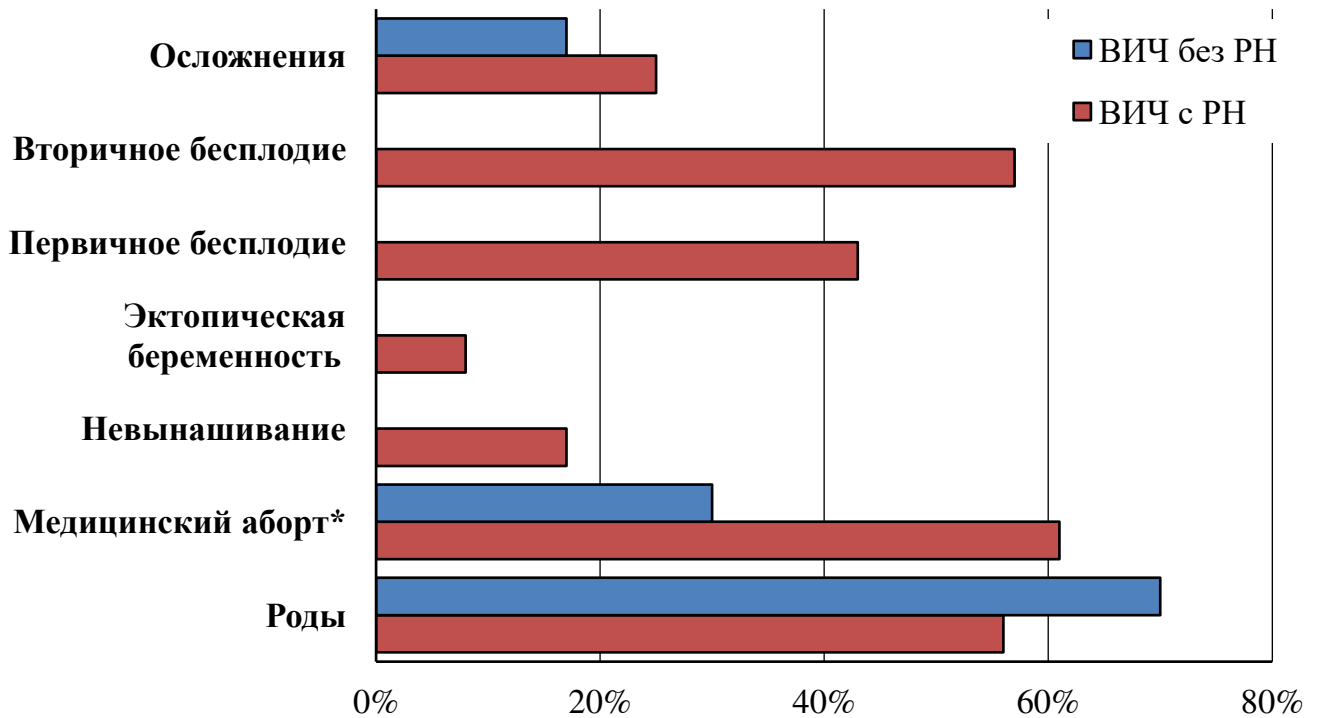


Рисунок 1 – Паритет женщин групп ВИЧ с РН и ВИЧ без РН (*-различия между группами)

В структуре гинекологических заболеваний (Таблица 6) у женщин группы ВИЧ с РН выше, чем в группе ВИЧ без РН, частота встречаемости хронического сальпингоофорита (15 (65 %) vs 8 (30 %) случаев; $\chi^2 = 6,332$; $p = 0,012$) и частота встречаемости вторичной дисменореи (16 (70 %) vs 10 (37 %) случаев; $\chi^2 = 5,265$; $p = 0,022$). В ходе исследования не выявлено статистически значимых отличий в исследуемых группах относительно частоты встречаемости миомы матки (4 % и 7 % соответственно), цервицита (56 % и 38 %), хронической воспалительной болезни матки (40 % и 11 %), кандидоза наружных половых органов и влагалища (52 % и 37 %), хронического вульвовагинита (60 % и 40 %), умеренной дисплазии шейки матки (32 % и 15 %) ($p > 0,05$). Частота встречаемости гиперпролактинемии в группе ВИЧ с РН выше (13 (56 %) случаев), чем в группе ВИЧ без РН (5 (18,5 %) случаев; $\chi^2 = 7,785$; $p = 0,006$).

Таблица 6 – Гинекологические заболевания у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями (%).

Гинекологические болезни, код по МКБ	ВИЧ с РН (n = 23), n (%)	ВИЧ без РН (n = 27), n (%)	p
Умеренная дисплазия шейки матки, N87.1	7 (32 %)	4 (15 %)	0,11
Хронический сальпингоофорит, N70.1	15 (65 %)	8 (30 %)	0,012*
Аменорея вторичная, N92.1	5 (23 %)	0 (0,00 %)	–
Опсоменорея, N91.3	6 (26 %)	1 (3 %)	–
Олигоменорея вторичная, N91.4	8 (37 %)	2 (7 %)	–
Цервицит, N72	12 (56 %)	8 (38 %)	0,234
Вульвовагинит хронический, N76.1	14 (60 %)	11 (40 %)	0,152
Хронические воспалительные болезни матки, N71.1	9 (40 %)	3 (11 %)	0,228
Дисменорея вторичная, N94.5	16 (70 %)	10 (37 %)	0,022*
Миома матки, D25.1	1 (4 %)	2 (7 %)	0,367
Кандидоз наружных половых органов и влагалища, B37.3	12 (52 %)	10 (37 %)	0,194
Гиперпролактинемия, E22.1	13 (56 %)	5 (18,5 %)	0,006*
Женское бесплодие, связанное с ановуляцией, N97.0	7 (30 %)	0 (0,00 %)	–

Примечание: p – статистическая значимость различий; * – различия между группами статистически значимы

Таким образом, в ходе исследования статистически значимых отличий по основным клинко-anamнестическим характеристикам, а также по частоте встречаемости коморбидных заболеваний между фертильными женщинами с ВИЧ-инфекцией и женщинами с репродуктивными нарушениями выявлено не было, за исключением повышенного уровня вирусной нагрузки в группе ВИЧ с РН. В данной группе статистически значимо чаще встречались хронический сальпингоофорит, вторичная дисменорея и гиперпролактинемия, отмечался высокий процент медицинских аборт и невынашивания. Стоит отметить, что увеличение частоты хронического сальпингоофорита у женщин

с ВИЧ может способствовать развитию спаечного процесса в органах малого таза, а в дальнейшем – трубно-перитонеального бесплодия. Увеличение частоты медицинских аборт и невынашивания в анамнезе зачастую приводит к развитию воспалительных изменений в полости матки, синехиям, ановуляции, маточному виду бесплодия. Данные факторы могут способствовать усугублению состояния пациенток с ВИЧ и репродуктивными расстройствами.

2.2 Методы исследования

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). Анкета включает вопросы о возрасте, семейном положении, способах контрацепции, репродуктивных планах и репродуктивном и соматическом анамнезе. Вопросы анкеты были дополнены и объединены в следующие разделы: личные данные (возраст, национальность, образование, социальный статус, место проживания); жалобы при обращении; сопутствующие гинекологические заболевания; перенесённые соматические заболевания; инфекционный анамнез.

Анкета исследования социально-биологического и семейно-бытового статуса женщин репродуктивного возраста включала вопросы о социально-

биологическом, семейно-бытовом статусе, акушерско-гинекологическом анамнезе, жалобах и объективном статусе.

Гинекологический анамнез включал следующую информацию: возраст менархе; особенности становления менструальной функции: регулярность, наличие болей, объём теряемой крови. Изучали характер и ритм менструаций, болезненность. Анализ репродуктивной функции включал: возраст начала половой жизни; исход первой беременности; количество родов, аборт, выкидышей, замерших и внематочных беременностей; наличие осложнений в послеродовом и постабортном периодах. При отсутствии беременностей в течение 1 года при регулярной половой жизни без контрацепции изучали длительность бесплодия, фертильность полового партнёра, результаты проведённых ранее обследований и лечений половых партнёров.

Общеклинические методы исследования

Объективный осмотр включал оценку физического развития по индексу массы тела, предложенному G. Brey (отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведённой в квадрат); измерение артериального давления, температуры тела. Проводили оценку наличия или отсутствия трофических кожных проявлений, регистрацию гирсутизма (по классификации D. Ferriman, 1961).

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

Кольпоскопия проводилась с 3%-м раствором уксусной кислоты и 5%-м раствором Люголя на аппарате «Sensitec» (Apexmed, Нидерланды). Результаты данного исследования интерпретировали в соответствии с международной кольпоскопической терминологией и классификацией заболеваний шейки матки

по МКБ-10. При осмотре шейки матки в зеркалах производили забор мазков для бактериологического и цитологического исследований. Материал для цитологического исследования забирали цитобраншами с поверхности эктоцервикса, эндоцервикса, зоны трансформации и поражённого участка шейки матки.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» на аппарате Samsung Medison SonoAce R5 (Samsung, Корея) с конвексными абдоминальными трансдьюсерами (3,5 МГц) и трансвагинальными трансдьюсерами (5–7,5 МГц).

Лабораторные исследования

В качестве материала для лабораторных исследований использовали сыворотку, плазму крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Забор крови производился в отделении № 5 ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» и в Центре инновационной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Кровь бралась с помощью одноразовых вакуумных систем из локтевой вены, после 15-минутного отдыха, натощак, с 8 до 9 часов утра, с учётом фаз менструального цикла (на 3–9-й день цикла) или на фоне аменореи. После взятия венозная кровь была своевременно доставлена в лабораторию. При комнатной температуре время доставки не превышало 60 мин после взятия крови. В случаях, когда доставка крови осуществлялась в течение дня, она хранилась при температуре от +4 °С до +6 °С (в холодильнике) и далее в специальных транспортных контейнерах доставлялась в лабораторию.

Сыворотку крови для исследований получали путём центрифугирования пробирок при 3000 об./мин в течение 10 минут. Полученная сыворотка хранилась в одноразовых пробирках типа Eppendorf при –25 °С, размораживание при необходимости производили не более одного раза.

Содержание CD4⁺-лимфоцитов в крови определялось методом проточной цитометрии на лазерном проточном цитофлюориметре FACS CALIBUR 40

(Becton Dickinson, США) с использованием трёхцветных реагентов TriTEST CD3/CD4/CD8 (Becton Dickinson, США). Вирусологическое исследование (качественная ПЦР – определение вирусной ДНК в лимфоцитах, количественная ПЦР – определение РНК ВИЧ в плазме) проводили всем пациенткам в динамике. Качественную ПЦР ДНК ВИЧ проводили с использованием отечественной тест-системы «Ампли Сенс ДНК-ВИЧ-96 М» и коммерческой тест-системы «Amplisor HIV-1 Monitor test» (Roche, Швейцария). Для количественной ПЦР использовали систему «Abbot M 2000 RT». Этапами исследования являлись отбор плазмы, выделение РНК ВИЧ, обратная транскрипция ПЦР и детекция ПЦР-продуктов ферментно-гибридизационным методом и реал-тайм ПЦР.

Определение субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ

Соединения с сопряжёнными двойными связями, диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряжённые триены

Принцип метода [12] основан на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 (двойные связи (Дв. св.)), 232 (диеновые конъюгаты (ДК)), 278 (кетодиены и сопряжённые триены (КД и СТ)) нм. Измерения производились на спектрофотометре СФ-56. Для расчёта ДК использовался молярный коэффициент экстинкции: $K = 2,2 \times 10^5 \text{ Моль}^{-1} \text{ См}^{-1}$. Содержание двойных связей и кетодиенов и сопряжённых триенов выражали в усл. ед., диеновых конъюгатов – в мкмоль/л.

ТБК-активные продукты

Метод [12] основан на том, что при нагревании в кислой среде часть продуктов ПОЛ, относящихся к классу эндоперекисей, разлагается с образованием малонового диальдегида, связывание молекулы которого с двумя молекулами тиобарбитуровой кислоты (ТБК) приводит к формированию окрашенного комплекса. Реакцию проводили под контролем внутреннего и внешнего стандарта, используя контрольный (0,2 мл дистиллированной воды вместо сыворотки) и стандартный (0,2 мл $5 \times 10^{-6} \text{ М}$ раствора 1,1,3,3-

тетраметоксипропана (ICN)) вместо сыворотки, что соответствует содержанию 1 нмоль МДА пробы) растворы. В каждой пробе регистрировали интенсивность флуоресценции при $\lambda_{\text{возб.}} = 515$ нм и $\lambda_{\text{исп.}} = 554$ нм на спектрофлюорофотометре BTS-350 (Испания). Концентрацию ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) выражали в мкмоль/л.

Активность супероксиддисмутазы

Метод [212] основан на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления адреналина при $\text{pH} = 10,2$. Реакцию в пробах, содержащих гемолизат эритроцитов, начинали добавлением адреналина. Измерение активности СОД проводили на спектрофлюорофотометре BTS-350 (Испания) при $\lambda = 320$ нм путём кривой, отражающей процесс ферментативного ингибирования аутоокисления адреналина в адренохром. За условную единицу активности фермента принимали такое количество СОД, которое требовалось для ингибирования скорости аутоокисления адреналина на 50 %. СОД выражали в усл. ед.

Общая антиокислительная активность крови

Для оценки общей антиокислительной активности (АОА) крови использовали модельную систему [25], представляющую собой суспензию липопротеидов желтка куриных яиц, позволяющую оценить способность сыворотки крови тормозить накопление ТБК-АП в суспензии. ПОЛ индуцировали добавлением $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, причём контрольная проба не содержала плазмы крови. АОА выражали в усл. ед.

α -токоферол и ретинол

Данный метод [65] предусматривает удаление веществ, препятствующих определению, путём омыления проб в присутствии больших количеств аскорбиновой кислоты и экстракцию неомыляющихся липидов гексаном с последующим флуориметрическим определением содержания α -токоферола и ретинола. В качестве внешнего стандарта используются: D-, L-, α -токоферол

фирмы «Serva» и all-trans-retinol фирмы «Sigma». При этом α -токоферол обладает интенсивной флюоресценцией с максимумом возбуждения при $\lambda = 294$ нм и излучения при $\lambda = 330$ нм; ретинол – при $\lambda = 335$ нм и $\lambda = 460$ нм соответственно. Содержание α -токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л.

Восстановленный и окисленный глутатионы

Суть метода [146] заключается в способности восстановленного глутатиона (GSH) специфично реагировать с ортофталевым альдегидом при pH = 8,0 с образованием флуоресцентного продукта, который может быть активирован при 350 нм с пиком эмиссии при 420 нм. Определение окисленного глутатиона (GSSG) проводили аналогично с ортофталевым альдегидом, но в более щелочной среде (pH = 12). Кроме того, для предотвращения окисления GSH в GSSG в пробы добавлен N-этилмалеинит. Условия регистрации флуоресценции были идентичны. Измерения проводились на спектрофлуорофотометре BTS-350 (Испания) при $\lambda_{ex} = 350$ нм и $\lambda_{em} = 420$ нм. Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль/л.

Коэффициент окислительного стресса

Метод индивидуальной оценки окислительного стресса [50] заключается в расчёте интегрального коэффициента окислительного стресса (КОС) по соотношению про- и антиоксидантных факторов (формула 1).

$$\text{КОС} = \frac{(\text{ДК}_i / \text{ДК}_n) \times (\text{КД и СТ}_i / \text{КД и СТ}_n) \times (\text{ТБК-АП}_i / \text{ТБК-АП}_n)}{(\text{СОД}_i / \text{СОД}_n) \times (\text{GSH}_i / \text{GSH}_n) \times (\alpha\text{-токоферол}_i / \alpha\text{-токоферол}_n) \times (\text{ретинол}_i / \text{ретинол}_n)} \quad (1)$$

где i – уровни показателей обследуемых пациенток; n – уровни показателей контрольной группы; при КОС > 1 регистрируют развитие окислительного стресса.

Параметры системы нейроэндокринной регуляции

Определение 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 ($T3_{cb.}$), свободного тироксина ($T4_{cb.}$), прогестерона, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-S), глобулина, связывающего половые гормоны (ССГ), и антимюллерова гормона (АМГ) проводили методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе Cobos ELL (США). Концентрацию гормонов ПРЛ, ЛГ, ФСГ, ТТГ выражали в мЕД/л; свободного $T4$ и свободного $T3$ – в пмоль/л; тестостерона, кортизола, прогестерона и 17-ОН-Пр – в нмоль/л; эстрадиола – в пмоль/л; ДГЭА-S – в мкмоль/л; АМГ – в нг/мл; ССГ – в нмоль/л.

Для оценки функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы рассчитывали универсальные системные индексы – интегральный тиреоидный индекс (ИТИ), индекс периферической конверсии (ИПК), а также индекс прогрессирующей периферической конверсии (ИпПК):

$$\text{ИТИ} = (T3_{cb.} + T4_{cb.}) / \text{ТТГ}$$

$$\text{ИПК} = T4/T3$$

$$\text{ИпПК} = T4_{cb.} / T3_{cb.}$$

Индекс соответствия функции щитовидной железы функции гипофиза = $T4_{cb.} / \text{ТТГ}$

Статистические методы исследования

В 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 сопряжённости с оценкой значений статистики Пирсона хи-квадрат (χ^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 статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 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).

Проводилась оценка уровня соединений с сопряжёнными Дв. св., первичных (ДК), вторичных (КД и СТ) и конечных (ТБК-АП) продуктов, образующихся на различных этапах цепной свободнорадикальной реакции. Об активности системы АОЗ судили по значениям общей АОА крови и содержанию основных её компонентов (активность СОД, α -токоферол, ретинол, GSH, GSSG, GSH/GSSG). Для суммарной оценки активности системы ПОЛ–АОЗ был использован интегральный показатель – коэффициент окислительного стресса.

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 (Таблица 7). 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 пациенток с ВИЧ с РН и с ВИЧ

без РН зафиксировано не было ($p > 0,05$). В группе сравнения в свою очередь в сравнении с контролем регистрировались более высокие концентрации первичных продуктов: ДК – в 1,47 раза ($p = 0,0001$). При этом изменений в содержании конечных ТБК-АП в группах выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 7 – Содержание продуктов ПОЛ у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями ($M \pm \sigma$; Me (Q25–Q75))

Показатели	Контрольная группа ($n = 28$)	Группа сравнения ($n = 30$)	Группа ВИЧ без РН ($n = 27$)	Группа ВИЧ с РН ($n = 23$)
Соединения с Дв. св. (усл. ед.)	$2,00 \pm 0,71$ 1,86 (1,56–2,30)	$2,12 \pm 0,35$ 1,89 (1,58–2,4)	$1,96 \pm 1,01$ 1,62 (1,16–2,74)	$2,21 \pm 1,7$ 1,56 (0,94–3,34)
ДК (мкмоль/л)	$1,11 \pm 0,35$ 1,11 (0,86–1,37)	$1,63 \pm 0,58^*$ 1,52 (1,14–2,22)	$1,63 \pm 0,83^*$ 1,62 (1,00–2,00)	$1,86 \pm 0,8^*$ 1,74 (1,3–1,94)
КД и СТ (усл. ед.)	$0,36 \pm 0,26$ 0,34 (0,13–0,52)	$0,52 \pm 0,38$ 0,43 (0,2–0,8)	$0,87 \pm 0,51^*$ 0,64 (0,52–1,26)	$1,00 \pm 0,47^{*,**}$ 0,94 (0,62–1,42)
ТБК-АП (мкмоль/л)	$1,03 \pm 0,50$ 0,95 (0,6–1,33)	$1,06 \pm 0,59$ 0,9 (0,55–1,41)	$0,94 \pm 0,65$ 0,74 (0,52–1,26)	$1,14 \pm 0,6$ 1,12 (0,64–1,45)

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; ** – статистически значимые различия с показателями группы сравнения

Нами было отмечено увеличение уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ у пациенток с ВИЧ. В настоящее время выяснено, что первичные и вторичные продукты липопероксидации оказывают ярко выраженное повреждающее действие на липопротеиды, белки и ферменты, при этом способствуя образованию конечных высокотоксичных продуктов [21, 44]. Нарастание токсичных высокореакционных соединений, оказывающих значительное повреждающее действие на уровне клетки, может крайне негативно сказываться на состоянии организма в целом [45, 94]. Немаловажная роль в прогрессировании ПОЛ при ВИЧ-инфекции принадлежит самому вирусу. Доказано, что ВИЧ способствует повышенной выработке активных

форм кислорода и развитию системного окислительного стресса [105]. Вследствие интенсивного воздействия вируса происходит увеличение количества провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , которые усиливают клеточный метаболизм CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов, стремящихся индуцировать специфический сильный противовирусный иммунный ответ. Стимуляция Т-клеток провоспалительными цитокинами приводит к увеличению продукции АФК митохондриями и эндоплазматическим ретикулумом [26, 182, 272]. АФК модулируют активность факторов транскрипции, таких как NF- κ B, которые в свою очередь индуцируют экспрессию клеточных генов, кодирующих провоспалительные цитокины, а также провирусные гены [85, 277]. Таким образом, происходит рост вирусной репликации и усиление провоспалительного ответа. Хотя клетки и имеют специализированные антиоксидантные системы, которые в состоянии справиться с увеличением производства АФК, эти системы быстро истощаются в ходе вирусной инфекции, что приводит к неконтролируемому окислительному стрессу. Длительный окислительный стресс может впоследствии привести к апоптозу или некрозу клеток, что вызывает снижение количества CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток, что и наблюдается у ВИЧ-инфицированных пациентов. Имеются также доказательства, что высокоспецифическое взаимодействие антиген – антитело, в том числе и антигена ВИЧ с антителами ВИЧ *in vitro*, сопровождается существенным нарушением окислительно-восстановительных реакций [162, 224]. Нейтрофилы при ВИЧ могут играть двойственную роль, с одной стороны, сдерживая патогенные эффекты, с другой – усиливая негативные реакции, вследствие генерации АФК. Существенную роль также играет вирусный Tat-белок, который непосредственно участвует в повышении АФК, тем самым запуская процессы свободнорадикального ПОЛ. Показано, что экспрессия белка Tat из ВИЧ-1-инфицированных клеток усиливает активность фактора некроза опухоли, который в свою очередь стимулирует репликацию ВИЧ-1 через активацию транскрипционного ядерного фактора-каппа В [142, 149]. В итоге на фоне

усиления прооксидантных реакций происходит истощение активности CD4⁺-Т-лимфоцитов, прогрессирование ВИЧ-инфекции [215, 225]. При значительном повышении содержания продуктов ПОЛ система антиоксидантной защиты, как правило, становится неспособной поддерживать баланс на уровне «прооксиданты – антиоксиданты», что приводит к развитию окислительного стресса, одного из универсальных механизмов повреждения тканей. При окислительном стрессе в первую очередь наблюдается сдвиг равновесия в сторону усиления прооксидантной составляющей, снижение резервов мобилизации факторов антиоксидантной защиты, что сопряжено с нарушением энергообеспечения клетки, детоксикации, активацией апоптоза, повышением содержания провоспалительных цитокинов [92, 179].

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 (Таблица 8). Группа пациенток с ВИЧ с РН отличалась от контрольных значений более низкой концентрацией α -токоферола (в 1,57 раза; $p < 0,0001$) и активности СОД (в 1,12 раза; $p = 0,0004$); от значений 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 α -токоферола (в 1,36 раза; $p = 0,0007$) и активности СОД (в 1,13 раза; $p < 0,0001$) у пациенток с ВИЧ с РН. Группа сравнения по отношению к контролю характеризовалась повышенными значениями общей АОА (в 1,35 раза; $p = 0,0030$) и GSSG (в 1,08 раза; $p = 0,0473$), пониженной активностью СОД (в 1,17 раза; $p < 0,0001$) и α -токоферола (в 1,3 раза; $p = 0,0048$).

Таблица 8 – Общая антиокислительная активность крови и содержание компонентов АОЗ у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями ($M \pm \sigma$; Me (Q25–Q75)).

Показатели	Контрольная группа ($n = 28$)	Группа сравнения ($n = 30$)	Группа ВИЧ без РН ($n = 27$)	Группа ВИЧ с РН ($n = 23$)
Общая АОА крови (усл. ед.)	15,03 ± 5,86 13,11 (11,2–18,69)	20,23 ± 6,82* 19,91 (15,09–25,3)	11,87 ± 4,75* 12,43 (9,32–15,06)	12,7 ± 5,94*, ** 13,5 (6,28–18,31)
Активность СОД (усл. ед.)	1,79 ± 0,19 1,86 (1,82–1,89)	1,53 ± 0,22* 1,51 (1,44–1,7)	1,80 ± 0,14 1,78 (1,66–1,96)	1,60 ± 0,17* 1,68 (1,47–1,71)
α-токоферол (мкмоль/л)	11,13 ± 3,03 10,62 (8,53–13,86)	8,58 ± 3,54* 7,86 (6,1–10,37)	9,64 ± 2,95 9,24 (7,95–11,68)	7,09 ± 1,81* 7,99 (5,19–8,48)
Ретинол (мкмоль/л)	0,63 ± 0,29 0,53 (0,46–0,65)	0,73 ± 0,32 0,65 (0,54–0,84)	0,80 ± 0,42 0,70 (0,46–1,17)	0,49 ± 0,18*, ** 0,44 (0,34–0,64)
GSH (ммоль/л)	2,17 ± 0,40 2,17 (1,95–2,40)	2,19 ± 0,24 2,25 (2,02–2,38)	2,22 ± 0,42 2,28 (1,82–2,34)	2,26 ± 0,4 2,18 (2,0–2,53)
GSSG (ммоль/л)	2,01 ± 0,22 1,98 (1,89–2,08)	2,18 ± 0,38* 2,09 (1,94–2,31)	2,14 ± 0,45 2,08 (1,85–2,36)	2,18 ± 0,51 2,29 (1,77–2,52)
GSH/GSSG	1,09 ± 0,25 1,07 (0,93–1,22)	1,04 ± 0,23 1,08 (0,09–0,22)	1,07 ± 0,25 1,07 (0,99–1,18)	1,10 ± 0,34 1,03 (0,82–0,33)

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; ** – статистически значимые различия с показателями группы сравнения; ↔ – статистически значимые различия между показателями групп с ВИЧ

Согласно нашим данным, у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями отмечалось снижение ряда показателей системы АОЗ: общей АОА, активности СОД, уровней жирорастворимых витаминов. Известно, что процессы протекания ПОЛ регулируются антиоксидантной системой, которая ограничивает образование липидных радикалов [198, 223]. Кроме того, система АОЗ является важным фактором, характеризующим адаптивные возможности организма. Показатель общей АОА крови отражает суммарную активность ферментативных

и неферментативных ингибиторов процесса ПОЛ, вследствие чего его снижение может свидетельствовать о серьёзных изменениях в функционировании АОЗ организма в условиях ВИЧ. Согласно данным литературы, ферменты антиокислительной защиты являются особым объектом повреждения при ВИЧ-инфекции, так как нарушение их активности косвенно свидетельствует о существенной перестройке режимов жизнедеятельности клеток, интенсивности метаболизма, активации и инактивации целого ряда биологически активных соединений и т. д. [30, 170, 289]. Соответственно, снижение активности СОД в исследуемой группе, установленное нами, может указывать на недостаточность функционирования первых этапов защиты от липопероксидных реакций. Установлено, что даже незначительное снижение активности СОД является важным сигналом сдвига метаболизма в сторону превалирования прооксидантных процессов, так как вследствие высокого содержания фермента в эритроцитах его активность при умеренном воздействии не меняется [176, 190]. Имеются литературные данные о сильной корреляционной связи ВИЧ-статуса и показателей АОЗ, таких как глутатионпероксидаза, GSH, общая АОА, активность СОД [107, 247].

Кроме того, в данной группе пациенток были отмечены сниженные уровни α -токоферола и ретинола, что может служить важнейшим патогенетическим фактором развития нарушений репродуктивной системы у женщин с ВИЧ. Имеются исследования, свидетельствующие о взаимосвязи антиоксидантной недостаточности и состояния репродуктивной системы женщины вследствие причастности антиоксидантов к работе всех звеньев регуляции гонадотропной функции гипофиза. Так, α -токоферол влияет на состояние репродуктивной системы, стимулируя стероидогенез в яичниках, биосинтез белка в эндометрии и других органах-мишенях стероидных гормонов, а его дефицит, безусловно, обладает патогенетической значимостью в развитии бесплодия [177, 224, 259]. Вообще многоплановость действия токоферолов на скорость ПОЛ мембран проявляется тем, что они: реагируют с радикалами кислорода на стадии инициирования окисления; являются тушителями синглетного кислорода;

реагируют как антиоксиданты с перокси-радикалами липидов на стадии обрыва цепей окисления; образуют комплексы с фосфолипидами [149, 190]. Таким образом, α -токоферол, являясь «ловушкой радикалов», активно участвует в блокировке процессов липопероксидации, чем и объясняется его повышенный расход при патологическом процессе. В условиях недостаточности этого основного эндогенного антиоксиданта нарушается и такое его свойство, как предохранение от окисления ретинола [134, 221]. Известны результаты относительно выраженной недостаточности витамина Е у пациентов вне зависимости от стадии ВИЧ, при этом существенных корреляций данного показателя с уровнем CD4⁺ не выявлено [115, 222, 285]. Снижение концентрации ретинола, скорее всего, также обусловлено его участием в антиоксидантной защите организма. Так, благодаря наличию сопряжённых двойных связей в молекуле ретинол способен взаимодействовать со свободными радикалами различных видов, в том числе и со свободными радикалами кислорода, являясь эффективным антиоксидантом, и одновременно значительно усиливает антиоксидантное действие α -токоферола, обеспечивая стационарный уровень последнего [232, 240]. Кроме того, выяснено, что данные жирорастворимые витамины способствуют нормальному протеканию беременности и развитию плода, препятствуют угрозе прерывания беременности [182, 265, 286]. Кроме того, известно, что основной антиоксидантный фермент – СОД – также влияет на течение стероидогенеза в яичниках человека [43, 285].

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 [21, 50]. КОС может характеризовать стадию формирования патологического процесса в организме, в том числе при наличии хронического заболевания. Согласно полученным данным, показатель КОС в группе ВИЧ без РН не отличался от контрольных значений ($p > 0,05$) (Рисунок 2). В группе ВИЧ с РН показатель КОС увеличивался в 16,11 раза ($p = 0,0030$) относительно контроля и в 4,18 раза

($p = 0,0138$) относительно группы сравнения. В группе сравнения по отношению к контролю значения КОС повышались в 3,85 раза ($p = 0,0030$).

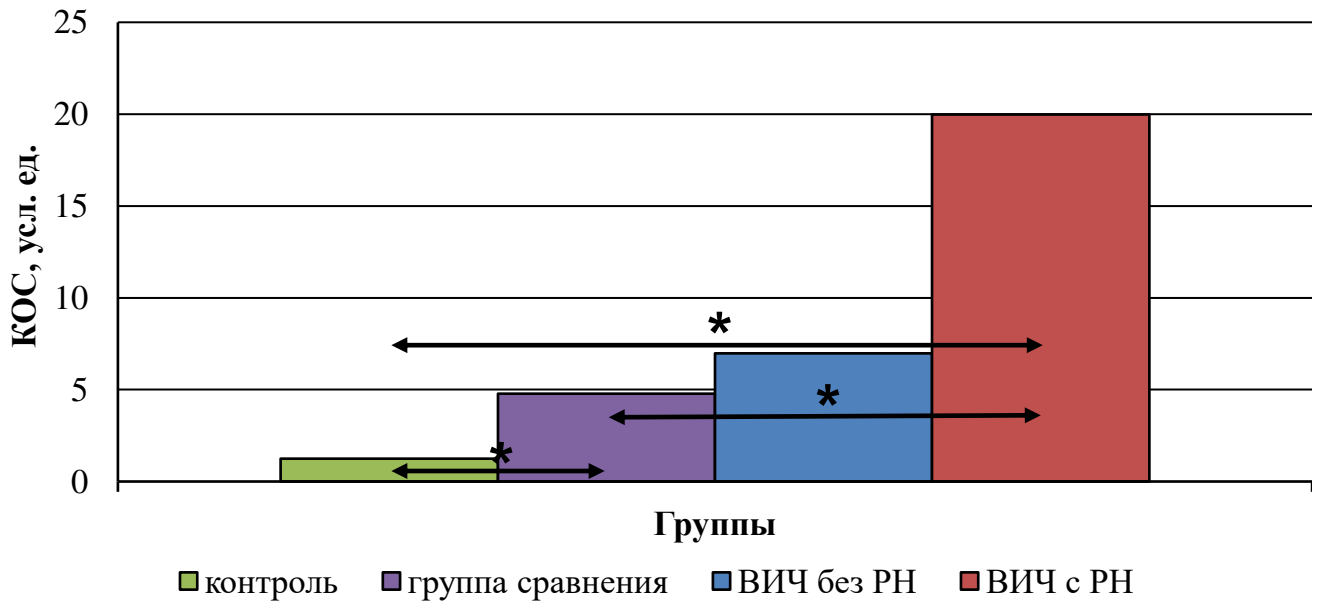


Рисунок 2 – Уровень коэффициента окислительного стресса (усл. ед.) у женщин с ВИЧ: * – статистически значимые различия между показателями двух групп

Данная формула учитывает не только накопление продуктов ПОЛ на различных этапах, но и активность различных звеньев системы АОЗ. Согласно полученным данным, уровень КОС в группе женщин с ВИЧ и РН возростал более чем в 16 раз, что подтверждает смещение равновесия в системе ПОЛ–АОЗ в сторону активации прооксидантных факторов, 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 3). 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.

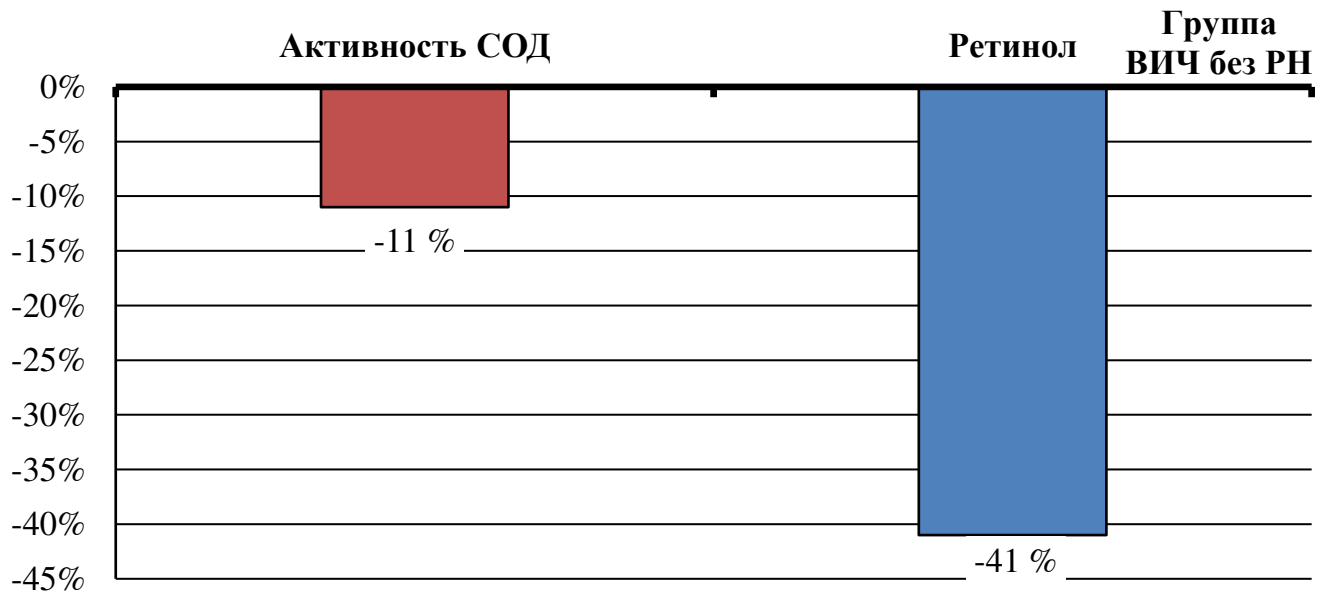


Рисунок 3 – Изменение показателей СОД и ретинола у женщин групп ВИЧ с РН с высокой вирусной нагрузкой в сравнении с показателями женщин группы ВИЧ без РН с высокой вирусной нагрузкой (приняты за 0 %)

Различные литературные источники доказывают прямую связь высокой вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ с недостаточностью антиоксидантных факторов [248]. Различают два класса соединений антиоксидантного действия в зависимости от механизма воздействия: превентивные (снижают скорость цепной реакции – ряд ферментов) и гасящие антиоксиданты (прерывают цепь ПОЛ – фенолы и ароматические амины) [80]. СОД относят к первому звену АОЗ наряду с глутатионпероксидазой, каталазой и другими пероксидазами. Антиоксидантные ферменты обладают высокой специфичностью действия, клеточной и органной локализацией, использованием металлов переменной валентности в качестве катализаторов и др. [82]. Вероятно, даже незначительное снижение данного важного компонента системы АОЗ – СОД – может оказывать существенное влияние на редокс-баланс клетки и, соответственно, на различные биохимические процессы. Имеются исследования, свидетельствующие о тесной

связи активности СОД со стероидогенезом в яичниках человека [284]. В связи с этим недостаточную активность СОД можно считать фактором, оказывающим влияние на развитие репродуктивных расстройств у женщин с ВИЧ. Более выраженные изменения у пациенток с ВИЧ с РН на фоне высокой вирусной нагрузки происходили с содержанием другого антиоксидантного фактора – ретинола. Доказано, что данный неферментативный антиоксидант играет весомую роль в функционировании репродуктивного тракта у женщин [209, 239]. Низкая концентрация ретинола будет сопровождаться уменьшением его окисленной формы – ретиноевой кислоты, которая рассматривается в настоящее время как липофильный гормон. Подобно стероидным гормонам, ретинол может взаимодействовать с рецептором в ядре клеток-мишеней, в ходе чего образовавшийся комплекс связывается с определёнными участками ДНК, стимулирует транскрипцию [246]. Вновь синтезированные белки, образующиеся в результате стимуляции генов ретиноевой кислотой, оказывают существенное влияние на рост, дифференцировку, регенерацию тканей, в том числе репродуктивной системы. В связи с этим ретинол считают не только прямым антиоксидантным фактором (синергично взаимодействующим с α -токоферолом на пути «гашения» свободных радикалов), но и фактором, оказывающим антиоксидантный опосредованный эффект через гормональную регуляцию системного метаболизма. Таким образом, недостаточное содержание ретинола наряду с низкой активностью СОД может вносить определённый вклад в развитие репродуктивных нарушений у женщин с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ.

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.

3.2 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 4 (границы нормы показателей системы АОЗ для групп практически здоровых рассчитывались с учётом коэффициента Йейтса ($M \pm t^*m$).

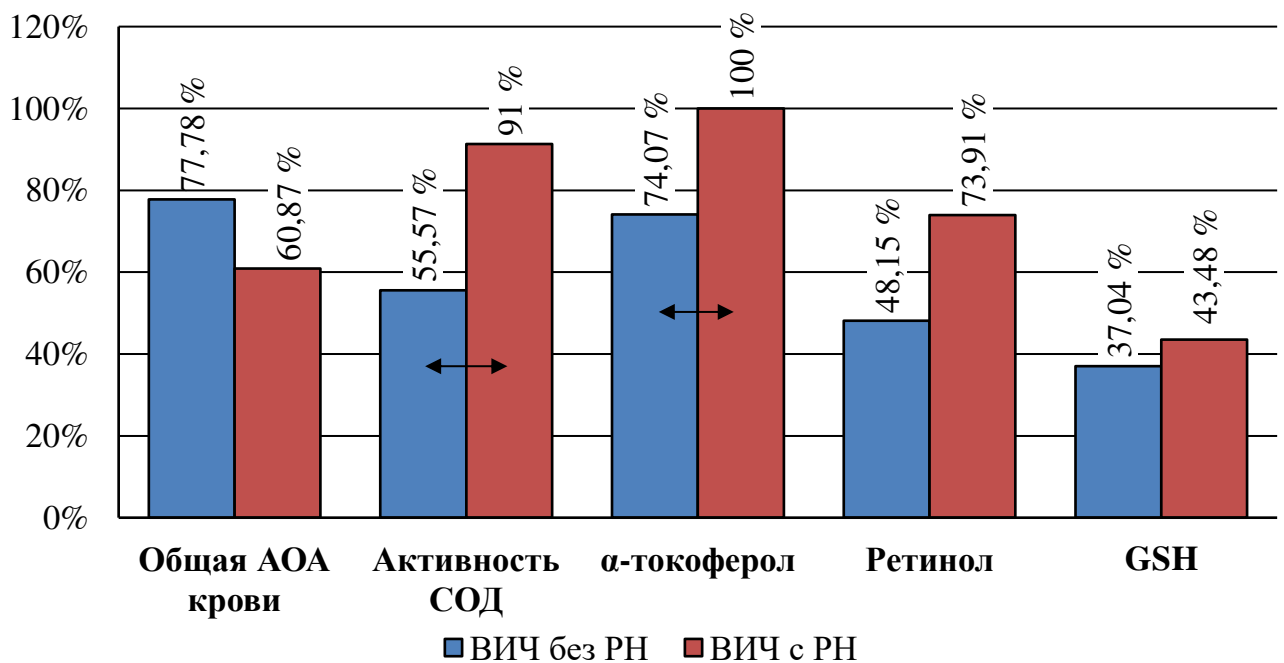


Рисунок 4 – Частота выявления недостаточности компонентов АОЗ у больных ВИЧ-инфекцией: \leftrightarrow – статистически значимые различия между группами

При сравнительном анализе частоты встречаемости недостаточности антиоксидантных компонентов в группах с ВИЧ было обнаружено гораздо большее количество пациенток с недостаточной активностью СОД (91,3 %; $p = 0,074$) и α -токоферола (100 %; $p < 0,0001$) в группе ВИЧ с РН в сравнении

с группой ВИЧ без РН. Остальные показатели не имели статистически значимых различий по частоте между группами ($p > 0,05$).

В связи с большей частотой недостаточности α -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 α -токоферола (Рисунок 5). Для этого были сформированы группы с недостаточностью α -токоферола – 20 пациенток с ВИЧ без РН и 23 пациентки с ВИЧ с РН.

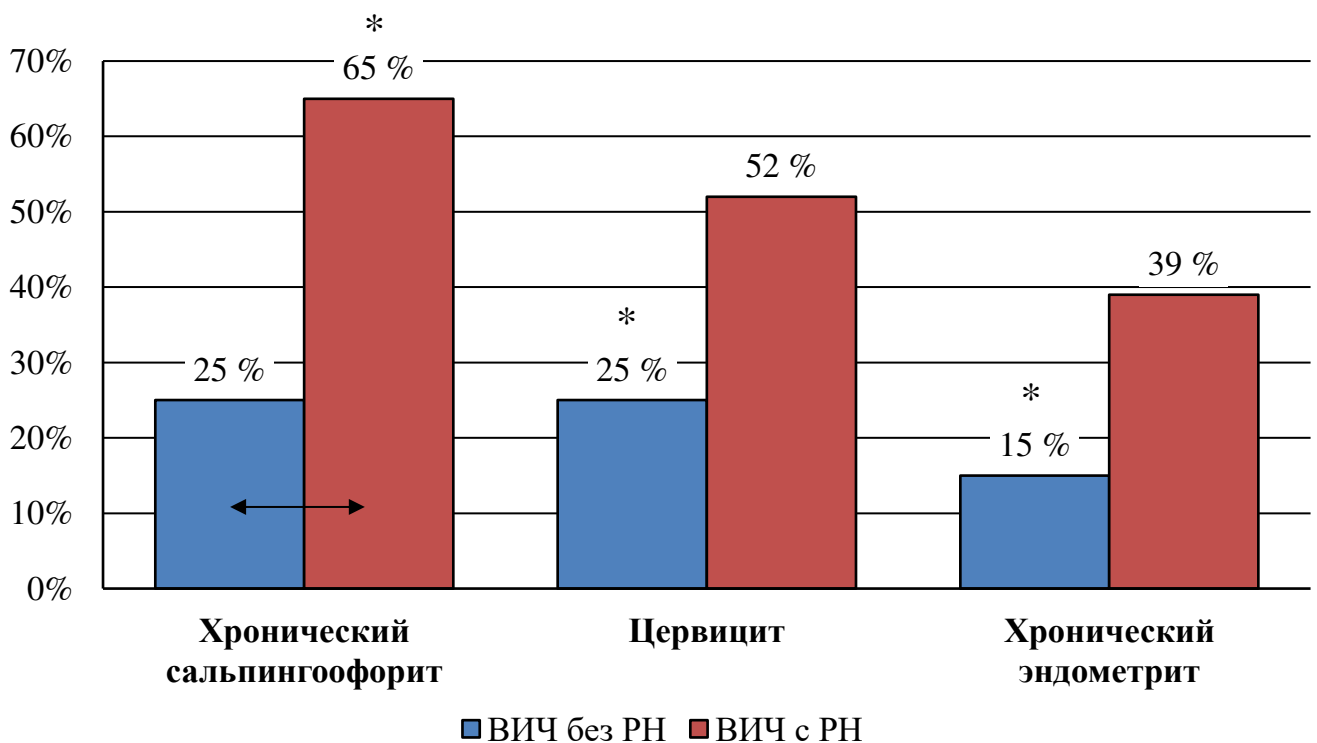


Рисунок 5 – Частота гинекологических заболеваний у пациенток с ВИЧ и недостаточностью α -токоферола: \leftrightarrow – статистически значимые различия между группами; * – статистически значимые различия внутри группы

Были обнаружены статистически значимо более высокие значения частоты встречаемости случаев хронического сальпингоофорита ($p = 0,0263$) в группе ВИЧ с РН и с недостаточностью α -токоферола (Рисунок 5). 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 группой ВИЧ с РН и группой с ВИЧ без РН, с более частой встречаемостью данного заболевания у женщин с ВИЧ и РН ($p = 0,0263$).

Далее были проанализированы частоты нарушений менструального цикла и репродуктивных расстройств у пациенток с ВИЧ (Рисунок 6). Обнаруживалась высокая частота случаев аменореи ($p = 0,0098$), вторичной дисменореи ($p = 0,0369$), опсоменореи ($p = 0,0189$), ановуляции ($p = 0,0369$) и гиперпролактинемии (ГРПЛ) ($p = 0,0107$) в группе женщин с ВИЧ с РН и недостаточностью α -токоферола (Рисунок 6).

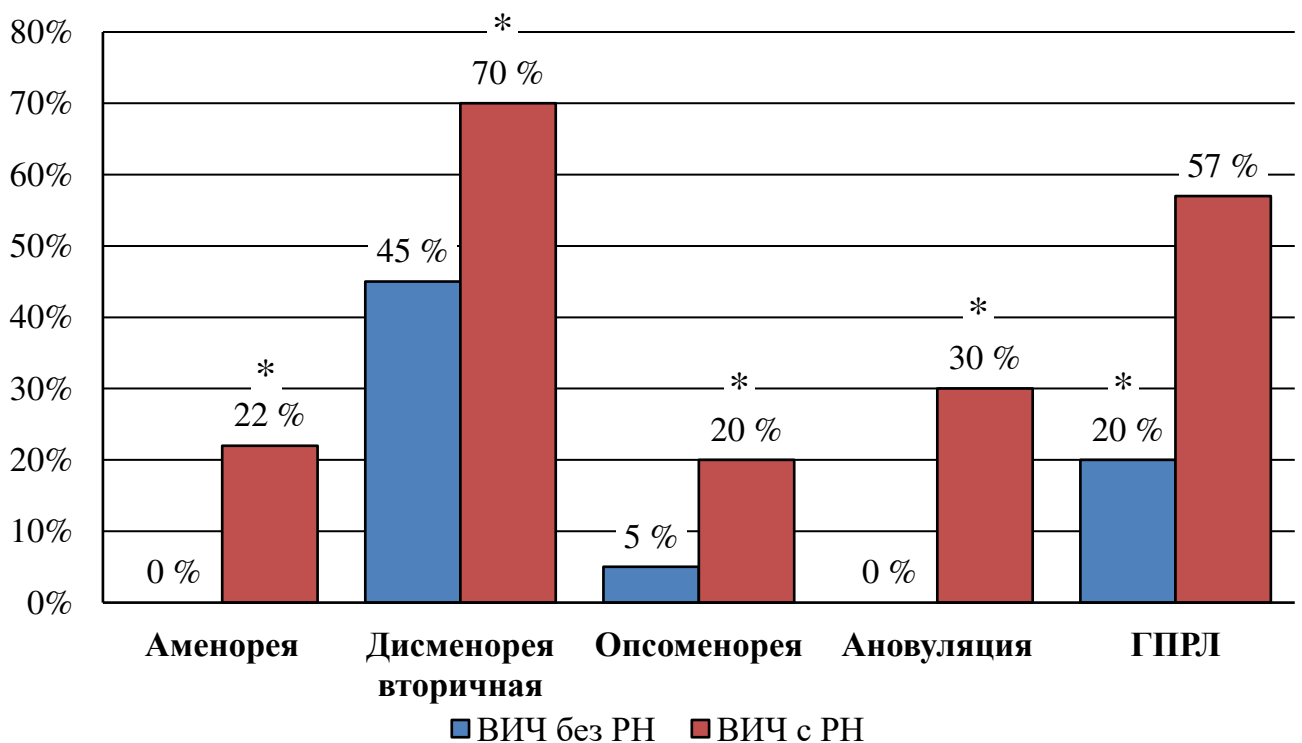


Рисунок 6 – Частота нарушений менструального цикла и репродуктивных расстройств у пациенток с ВИЧ и недостаточностью α -токоферола:

* – статистически значимые различия внутри группы

Витамин Е (α -токоферол) является соединением фенольного типа. Существует 8 его разновидностей, но наиболее активен α -токоферол. Противокислительная роль α -токоферола проявляется на всех уровнях –

от субклеточного до организменного [82, 222, 224]. Показано, что механизм действия α -токоферола включает в себя передачу атома водорода с молекулы токоферола на пероксильный радикал с образованием гидроперекиси [283]. Также данный жирорастворимый антиоксидант реагирует с перекисными радикалами основных жирных кислот биомембран, ингибирует радикалы аминокислот, защищает клетки и ткани от повреждений, вызванных NO-радикалами, предупреждает атерогенные изменения ЛПНП [176]. Среди важнейших свойств α -токоферола выделяют влияние его на различные звенья репродуктивной системы [283]. Недостаточность α -токоферола оказывает существенное влияние на частоту гинекологических расстройств и способствует развитию бесплодия, что и продемонстрировано нами у пациенток с ВИЧ.

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

3.3 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 в таблице 9. Выявлено, что группа пациенток с ВИЧ без РН имеет отличия в сравнении с контролем по показателям Т4 (в 1,44 раза выше; $p < 0,0001$) и Т3_{св.} (в 1,32 раза выше; $p = 0,0043$); группа с ВИЧ и РН – по показателям Т3 (в 1,3 раза выше; $p = 0,0044$) и Т4 (в 1,46 раза выше; $p < 0,0001$).

Статистически значимых различий между группами с ВИЧ не выявлено ($p > 0,05$). Отличия группы с ВИЧ и РН от группы сравнения выражались в более высоких значениях $T3_{св.}$ в группе ВИЧ с РН (в 1,31 раза; $p = 0,0030$). При этом в группе сравнения были зафиксированы изменения в отношении показателей $T4$ (в 1,6 раза выше; $p < 0,0001$), $T3$ (в 1,3 раза выше; $p = 0,0007$) и соотношения $T4/T3$ (в 1,22 раза выше; $p = 0,0297$) относительно контроля.

Таблица 9 – Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями ($M \pm \sigma$, Me (Q25–Q75%))

Показатели	Контрольная группа ($n = 28$)	Группа сравнения ($n = 30$)	Группа ВИЧ без РН ($n = 27$)	Группа ВИЧ с РН ($n = 23$)
ТТГ (мЕД/мл) (0,5–5,0)	1,85 ± 0,88 1,90 (1,05–2,55)	1,76 ± 0,78 1,55 (1,20–2,10)	2,10 ± 1,55 1,60 (1,20–2,50)	2,06 ± 1,62 1,50 (0,90–3,30)
Т3 (нмоль/л) (1,0–3,0)	1,80 ± 0,55 1,79 (1,35–2,25)	2,34 ± 0,59* 2,35 (1,80–2,80)	2,51 ± 1,95 2,20 (1,70–2,70)	2,34 ± 0,72* 2,00 (1,80–2,80)
Т4 (нмоль/л) (53,0–158,0)	80,89 ± 15,57 79,50 (69,00–93,50)	129,57 ± 24,45* 126,00 (112,00–144,00)	116,41 ± 24,86* 120,00 (98,00–130,00)	117,87 ± 19,85* 125,00 (100,00–131,00)
Т3 _{св.} (пмоль/л) (2,5–5,8)	3,97 ± 0,96 3,90 (3,05–5,00)	3,76 ± 1,26 3,60 (2,90–4,20)	5,24 ± 2,03* 4,90 (3,50–6,50)	4,93 ± 2,75** 4,90 (3,20–6,30)
Т4 _{св.} (пмоль/л) (10,0–23,2)	13,29 ± 2,92 13,50 (10,80–15,40)	13,48 ± 3,12 12,45 (11,40–15,90)	13,70 ± 3,03 13,50 (11,00–16,40)	13,57 ± 2,40 13,40 (11,70–15,30)
(Т3 _{св.} + Т4 _{св.}) / ТТГ (ИТИ)	12,55 ± 8,34 8,98 (7,12–16,40)	11,85 ± 6,27 10,11 (7,54–13,92)	13,33 ± 9,89 10,63 (8,12–15,60)	25,81 ± 17,31 10,80 (6,30–20,89)
Т4/Т3 (ИПК)	48,42 ± 16,59 42,43 (38,98–52,26)	58,84 ± 18,82* 54,82 (45,77–69,62)	55,39 ± 19,03 52,08 (43,18–65,63)	54,82 ± 17,88 55,39 (42,94–70,00)
Т4 _{св.} /Т3 _{св.} (ИпПК)	3,45 ± 0,80 3,26 (2,75–3,89)	3,87 ± 1,25 3,89 (2,89–4,81)	2,96 ± 1,16 2,66 (2,14–4,00)	4,36 ± 4,59 2,71 (2,06–4,41)
Т4 св. / ТТГ	9,71 ± 6,59 6,66 (5,53–12,75)	9,32 ± 5,18 8,12 (5,67–11,36)	9,89 ± 7,97 8,33 (6,25–11,31)	20,68 ± 22,91 7,27 (5,27–14,89)

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; ** – статистически значимые различия с показателями группы сравнения

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. При этом отсутствие изменений в уровне ТТГ может указывать на нарушение процессов регуляции отрицательной обратной связи гипофиза с щитовидной железой, а также может быть следствием увеличения чувствительности тиреоцитов к ТТГ. Свободные фракции тиреоидных гормонов вследствие отсутствия белков-переносчиков являются их метаболически активными формами [67]. Согласно данным литературы, содержание Т3_{св.} составляет всего 0,3 % от общего содержания Т3 [66]. Увеличение концентрации самого активного гормона щитовидной железы в форме, способной наиболее активно влиять на таргетные клетки, у женщин с ВИЧ и РН может быть также обусловлено компенсаторными процессами, нивелирующими развитие патологических явлений в условиях ВИЧ. Интегральные индексы (ИТИ, ИПК, ИиПК), свидетельствующие о функциональном состоянии гипофизарно-тиреоидной системы у женщин с ВИЧ, не показали статистически значимых изменений по отношению к контролю ($p > 0,05$). Группа сравнения обнаруживала сходные с группами с ВИЧ изменения по отношению к контролю.

В целом различные исследования показывают наличие нарушений функции щитовидной железы примерно у 35 % ВИЧ-инфицированных пациентов [226]. Данные нарушения могут быть обусловлены как непосредственным инфицированием вирусными белками, так и через активацию иммунных реакций [199]. Имеются данные о связи с оппортунистическими инфекциями и АРТ, которая может вызвать серьёзные осложнения со стороны органов и систем [235]. Считается, что патогенез поражения щитовидной железы может быть обусловлен высокой активностью медиаторов воспаления – ФНО- α и ИЛ-6, снижающих

уровни ТТГ и Т3, оппортунистическими заболеваниями, приёмом АРТ. Ряд исследователей указывают на наличие у больных ВИЧ эутиреоидного синдрома, для которого характерны нормальный уровень общего Т4, нормальный или повышенный уровень свободного Т4, низкие концентрации общего и свободного Т3 [275]. Данный синдром, по некоторым предположениям, может иметь благоприятное значение для выживаемости индивида, так как адаптирует организм к хронической патологии посредством снижения базального уровня метаболизма в клетках [276].

Таким образом, полученные данные указывают на изменения функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы у женщин с ВИЧ и РН по типу эутиреоидной патологии, что, вероятно, связано со снижением периферической конверсии тиреоидных гормонов.

В таблице 10 представлены результаты исследования состояния гипофизарно-яичниковой систем у пациенток группы ВИЧ с РН.

Таблица 10 – Содержание гонадотропных гормонов гипофиза у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями ($M \pm \sigma$, Me (Q25–Q75))

Показатели	Контрольная группа (n = 28)	Группа сравнения (n = 30)	Группа ВИЧ без РН (n = 27)	Группа ВИЧ с РН (n = 23)
ПРЛ (МЕД/мл) (72–480)	242,57 ± 107,07 224,5 (171,0–304,0)	624,57 ± 345,26* 537,5 (405,0–781,0)	529,74 ± 274,25* 440,0 (321,0–806,0)	644,26 ± 310,53* 544,0 (416,0–878,0)
ЛГ (МЕД/мл) (0,5–5,0)	3,78 ± 1,37 3,8 (2,85–4,7)	7,11 ± 5,28* 5,3 (3,7–8,9)	5,69 ± 4,25* 4,90 (2,40–10,6)	7,25 ± 4,81* 6,80 (3,90–9,70)
ФСГ (МЕД/мл) (1,8–10,5)	3,70 ± 1,87 3,90 (1,95–5,15)	6,41 ± 2,54* 6,35 (4,5–7,2)	5,8 ± 3,25* 5,00 (3,7–7,7)	6,48 ± 4,48* 5,30 (3,90–8,00)
ЛГ/ФСГ	1,60 ± 1,57 0,97 (0,57–2,28)	1,27 ± 0,89 1,03 (0,61–2,14)	1,05 ± 0,73 0,93 (0,56–1,38)	1,61 ± 1,50 1,02 (0,44–2,59)

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; ** – статистически значимые различия с показателями группы сравнения

Установлено, что в группе ВИЧ без РН происходило 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; $p = 0,0048$) (Таблица 10). 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 ($p > 0,05$). Группа сравнения характеризовалась более высокими уровнями ПРЛ (в 2,57 раза; $p < 0,0001$), ЛГ (в 1,88 раза; $p = 0,0020$) и ФСГ (в 1,73 раза; $p < 0,0001$) по отношению к данным контроля.

Расстройства нейроэндокринной регуляции гомеостаза довольно часто наблюдаются у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Причём дизрегуляция отмечается на всех уровнях – от гипоталамуса до органов-мишеней. В настоящее время выяснено, что основной причиной проявления нейроэндокринной дисфункции при ВИЧ являются продукты вирусного генома (белки gp120, tat, vpr). В результате их влияния происходит индукция выделения целого спектра цитокинов, таких как ИФН-а, ИФН-г, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β), ФНО- α , что напрямую связано с прогрессированием заболевания. Указанные цитокины могут действовать как на гипоталамо-гипофизарном уровне, так и на уровне отдельных эндокринных желез [220, 141].

В ходе исследования нами было обнаружено увеличение пролактинергической и гонадотропной функций гипофиза во всех клинических группах относительно контрольных значений, что совпадает с данными литературы [169, 210, 211]. Стоит также отметить, что в нашем исследовании частота встречаемости гиперпролактинемии в группе ВИЧ-инфицированных женщин выше (13 (56 %) случаев), чем в группе сравнения (5 (18,5 % случаев; $\chi^2=7,785$; $p = 0,006$). Считается доказанным, что гиперпролактинемия занимает значительное место в структуре эндокринных форм бесплодия, в большинстве случаев участвуя в генезе синдрома infertility [29]. Увеличение концентрации ПРЛ в сыворотке крови пациенток с ВИЧ может указывать на активацию гипоталамо-гипофизарной системы, причинами которой могут быть

её функциональные нарушения. Рост концентрации ФСГ на фоне избытка ПРЛ может указывать на первичные нарушения центральных моноаминергических механизмов, а значит на дисфункцию на уровне гипоталамуса [15]. Высокая концентрация ПРЛ в жидкости развивающегося граафова пузырька, по всей вероятности, может нарушать механизмы стимулирующего действия ФСГ на секрецию эстрогенов, что влечёт за собой блокаду овуляции, и, соответственно, провоцирует бесплодие [88, 95, 194]. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция может обуславливать снижение функционирования яичников, вследствие чего также возможен рост уровня ФСГ по принципу обратной связи. Увеличение содержания ЛГ в группах с ВИЧ может свидетельствовать о нарушении отрицательной обратной связи между гипоталамусом и гонадами, что приводит к растормаживанию продукции ЛГ и ФСГ. Вероятно, будет иметь место нарушение функциональной активности ЛГ, в том числе в отношении стимулирования образования андрогенов в тека-клетках фолликулов, синтеза эстрадиола в доминантном фолликуле, лютеинизации клеток гранулёзы и синтеза прогестерона в жёлтом теле яичника [193, 206, 293]. ЛГ совместно с ФСГ инициируют овуляцию, при их неадекватной секреции нормальный (адекватный) цикл становится невозможным [231].

Содержание половых стероидов в исследуемых группах отражено в таблице 11.

Установлено, что в группе ВИЧ без РН относительно контроля имело место статистически значимое увеличение содержания E2 (в 1,96 раза; $p < 0,0001$), снижение уровня Tc (в 1,69 раза; $p = 0,0020$) и соотношения Tc/E2 (в 2,96 раза; $p < 0,0001$) (Таблица 11). Группа ВИЧ с РН отличалась от контроля – увеличенными значениями E2 (в 2,41 раза; $p < 0,0001$) и прогестерона (в 3,19 раза; $p = 0,0415$), сниженными значениями соотношения Tc/E2 (в 2,09 раза; $p < 0,001$). От группы сравнения группа ВИЧ с РН отличалась содержанием E2 (в 1,61 раза ниже; $p = 0,0030$), прогестерона (в 3,29 раза выше; $p < 0,0001$) и соотношения Tc/E2 (в 2,09 раза ниже; $p < 0,001$). От группы сравнения группа ВИЧ без РН отличалась уровнем соотношения Tc/E2 (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 с ВИЧ и РН. Группа сравнения характеризовалась более высоким содержанием Е2 (в 1,49 раза; $p = 0,0095$) и прогестерона (в 10,48 раза; $p < 0,0001$) по отношению к данным контроля.

Таблица 11 – Содержание половых стероидов у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями ($M \pm \sigma$, Me (Q25–Q75))

Показатели	Контрольная группа ($n = 28$)	Группа сравнения ($n = 30$)	Группа ВИЧ без РН ($n = 27$)	Группа ВИЧ с РН ($n = 23$)
Тс (нмоль/л) (0,5–4,3)	2,48 ± 1,02 2,40 (1,65–3,30)	3,17 ± 2,63 2,3 (1,8–3,5)	1,47 ± 1,28* 1,4 ← → 1,8 (0,1–2,5)	2,59 ± 2,47 1,8 (1,10–3,00)
Е2 (пмоль/л) (47,71–700,97)	116,61 ± 32,02 116,00 (102,0–116,0)	174,33 ± 109,38* 140,0 (110,0–170,0)	228,11 ± 78,95* 228,0 (182,0–252,0)	281,13 ± 151,47*, ** 238,0 (210,0–274,0)
Тс/Е2	0,0219 ± 0,095 0,0203 (0,015–0,028)	0,0219 ± 0,018* 0,016 (0,013–0,018)	0,0074 ± 0,07* 0,007 ← → 0,008 (0,0006–0,124)	0,0105 ± 0,014* 0,008 (0,004–0,112)
Прогестерон (нмоль/л) (0,32–2,23)	3,96 ± 1,64 4,25 (2,15–5,53)	4,15 ± 2,37* 4,45 (2,00–5,53)	8,10 ± 5,37 1,20 (1,10–6,30)	12,62 ± 2,87*, ** 5,00 (1,30–8,50)

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; ** – статистически значимые различия с показателями группы сравнения; ↔ – статистически значимые различия между показателями групп с ВИЧ

Нами отмечено увеличение уровня эстрадиола в группе ВИЧ с РН как в сравнении с контролем, так и по отношению к данным 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. Известно, что эстрадиол является представителем группы стероидных гормонов, его образование происходит в основном в гранулёзных клетках фолликулов, а также в жёлтом теле. В связанном состоянии эстрадиол транспортируется к клеткам органов-мишеней,

где соединяется с цитоплазматическим рецептором, попадает в ядро и через образование соответствующих геномных продуктов (разнообразные функциональные белки) оказывает определённые эффекты [180, 239]. Уровень Тс обнаруживал снижение только в группе ВИЧ без РН. Известно, что гипоталамо-гипофизарная дисфункция и низкий уровень Тс у женщин могут приводить к различного рода негативным последствиям, вследствие чего женщины с ВИЧ без РН могут входить в группу риска по развитию репродуктивных нарушений [117, 160, 183]. Снижение уровня Тс было продемонстрировано у ВИЧ-положительных женщин даже при отсутствии потери массы тела [204, 230, 294]. Выяснено, что у ВИЧ-инфицированных женщин стероидный метаболизм характеризуется стойким повышением синтеза кортизола, при этом активность ферментов, участвующих в синтезе надпочечниковых андрогенов и 17-дезоксистероидов, снижается; данное состояние характеризуется снижением уровней яичниковых андрогенов (дегидроэпиандростерона и тестостерона), что может приводить к репродуктивным расстройствам, нарушениям менструального цикла [188, 273, 293]. В группе женщин с ВИЧ и РН был обнаружен значительный рост прогестерона, превышающий значения нормы. Данные изменения могут способствовать развитию серьёзных проблем со стороны репродуктивной системы, в том числе увеличению длительности менструального цикла, подавлению овуляции, препятствованию выхода яйцеклетки и другим негативным последствиям. Высокий уровень прогестерона может быть вызван недостаточным усвоением гормона тканями, некоторыми заболеваниями мочевыделительной системы, злокачественными опухолями яичников или надпочечников [89, 193, 206].

В таблице 12 представлены результаты исследования уровня гормонов надпочечников у пациенток с ВИЧ и репродуктивными нарушениями. 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; $p = 0,0066$).

Таблица 12 – Содержание гормонов надпочечников у женщин с ВИЧ и репродуктивными нарушениями ($M \pm \sigma$, Me (Q25–Q75))

Показатели	Контрольная группа ($n = 28$)	Группа сравнения ($n = 30$)	Группа ВИЧ без РН ($n = 27$)	Группа ВИЧ с РН ($n = 23$)
Кортизол (нмоль/л) (155–660)	480,93 ± 139,72 456,5 (381,0–615,0)	532,13 ± 218,44 492,5 (330,0–680,0)	610,37 ± 363,03 500,0 ← → (373,0–988,0)	1070,87 ± 422,52*, ** 1090,0 (849,0–1335,0)
17-ОН-прогестерон (нмоль/л)	4,42 ± 2,06 4,2 (2,60–6,20)	3,59 ± 2,34 3,2 (2,1–4,20)	2,7 ± 2,62* 2,00 (0,5–4,8)	3,79 ± 2,63 3,1 (1,8–6,1)
ДГЭА-S (мкмоль/л) (2,08–10,14)	5,96 ± 2,40 5,75 (3,9–8,2)	5,43 ± 2,82 4,45 (3,20–2,10)	2,92 ± 2,29* 2,50 (0,7–5,00)	4,13 ± 2,17* 3,80 (2,10–5,80)

Примечание: * – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; ** – статистически значимые различия с показателями группы сравнения; ↔ – статистически значимые различия между показателями групп с ВИЧ

Нами было отмечено значительное, двукратное, увеличение концентрации кортизола в сыворотке крови женщин с ВИЧ и РН в сравнении контролем и с группой сравнения, а также с группой ВИЧ без РН. Стресс-лимитирующий гормон – кортизол – по химической природе является представителем семейства прегнановых стероидных гормонов, предшественником которых является холестерол, синтезируемый корой надпочечников или же поступающий из кровяного русла [98, 197, 206]. Посредством нескольких стадий, через образование прогестерона, 17-гидроксипрогестерона и 11-дезокортизола, он превращается в кортизол. Указанный путь биосинтеза кортизола интенсивно реализуется при стресс-реакции или общем адаптационном синдроме, в чём глюкокортикоиды играют ключевую роль [158, 270]. Повышенный в несколько раз

уровень кортизола может свидетельствовать о значительном влиянии стрессовых факторов на организм пациенток с ВИЧ. Также имеются исследования, согласно которым при прогрессировании инфекции и низком уровне CD4⁺-лимфоцитов наблюдается значительное увеличение продукции всех стероидов, в том числе надпочечниковых андрогенов и кортизола [141, 219]. Любое отклонение гормона от нормы может влиять на обменные процессы, способствовать нарушениям водно-солевого и энергетического балансов, липидного обмена, изменениям процесса утилизации глюкозы, вызывать повышение возбудимости коры и ряда подкорковых структур и другие реакции [267].

Уровень 17-ОН-прогестерона снижался в группе ВИЧ без РН по сравнению с контрольной группой. Вероятно, в условиях патологического состояния необходим повышенный расход данного гормона для поддержания гомеостаза и уровня стресс-лимитирующего гормона – кортизола. 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 [140, 230]. Существуют также доказательства того, что в условиях ВИЧ-инфекции глюкокортикоиды угнетают активность иммунитета и участвуют в регуляции собственной продукции по принципу отрицательной обратной связи [102]. Установлено, что продукты вирусного генома (белки *vpr* и *tat*) являются ответственными за изменение чувствительности к глюкокортикоидам [288]. Также нами отмечено снижение уровня ДГЭА-S у пациенток с ВИЧ обеих групп в сравнении с контролем. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, свидетельствующих о снижении уровня дегидроэпиандростерона у пациентов с ВИЧ [109]. Уровень данного гормона считается адекватным показателем андроген-синтетической активности надпочечников [132]. При этом ДГЭА-S обладает слабым андрогенным действием, а в процессе его метаболизма в периферических тканях образуются тестостерон и дигидротестостерон.

Таким образом, наиболее интенсивные изменения в виде сниженного уровня 17-ОН-прогестерона и ДГЭА-S нами отмечались в группе ВИЧ без РН, при этом концентрация кортизола в данной группе оставалась сниженной, что может свидетельствовать об активации механизмов отрицательной обратной связи в данной группе с целью реализации адаптационно-компенсаторных реакций.

С целью характеристики овариального резерва у женщин с ВИЧ осуществлялся анализ содержания ССГ и АМГ (Рисунок 7). 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; $p < 0,0001$).

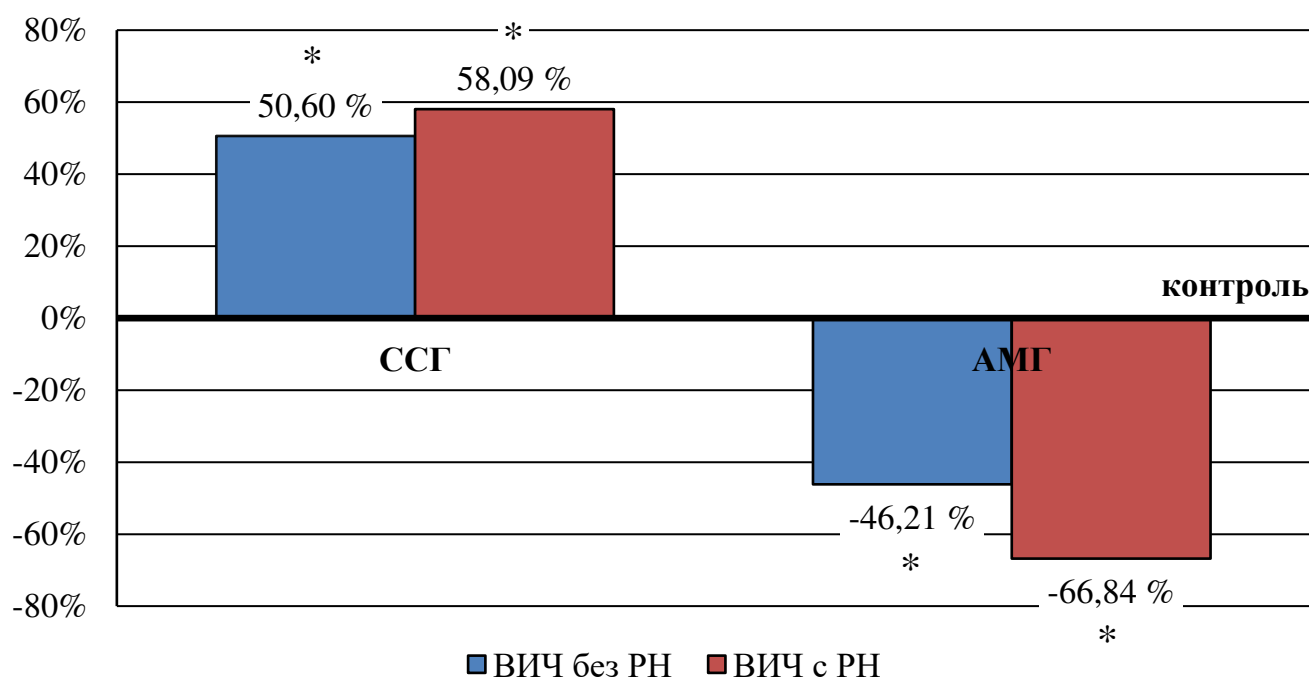


Рисунок 7 – Уровни ССГ и АМГ у женщин с ВИЧ:

* – статистически значимые различия между показателями двух групп

Было обнаружено значительное увеличение уровня ССГ и снижение значений АМГ у женщин с ВИЧ и РН. АМГ обеспечивает функцию быстрого

запуска и начала роста примордиальных фолликулов в подготовке работы яичника для работы с ФСГ [201]. Считается, что АМГ вырабатывается от внутриутробного периода и до момента угасания половой функции, но до наступления периода половой зрелости уровень гормона низкий. Сниженный уровень АМГ у женщин выступает в качестве патогенетического фактора развития нарушений репродуктивной функции и созревания фолликулов, а в последующем – бесплодия. Литературные данные указывают на снижение количества антральных фолликулов яичников и низкий уровень АМГ у женщин с ВИЧ [74, 100, 180]. Полагают, что яичниковая дисфункция связана прежде всего с повреждающим вирусным воздействием, аутоиммунным процессом на его фоне, вирусной нагрузкой или приёмом АРТ [106, 120]. В связи с тем, что при оценке фертильности у женщин подвергаются оценке, помимо АМГ, также уровни ЛГ, ФСГ и E_2 , можно предположить развитие серьёзного дисбаланса в системе регуляции репродуктивных процессов у женщин с ВИЧ, в особенности с наличием репродуктивных нарушений. ССГ, или глобулин, связывающий половые гормоны, вырабатывается клетками печени, является своего рода показателем содержания в крови тестостерона и эстрадиола, а также обеспечивает защиту половых стероидов от инактивации [84, 167]. Уровень ССГ зависит от уровня половых гормонов. В связи с увеличенными значениями содержания E_2 у женщин с ВИЧ и РН можно предполагать рост в данной группе и концентрации ССГ. Отмечают значительное увеличение уровня ССГ при ВИЧ-инфекции, что связано с повышенной вирусной нагрузкой в данной когорте пациентов [162].

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. 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 гормонов и их соотношений (Рисунок 8). Обнаружены следующие статистически значимые результаты в группе ВИЧ с РН: увеличение значения

соотношения $T4_{cb.}/T3_{cb.}$ (в 2,82 раза; $p = 0,0264$), снижение уровня Tc (в 1,48 раза; $p = 0,0178$), увеличение уровня кортизола (в 1,6 раз; $p = 0,0038$) относительно группы ВИЧ без РН (Рисунок 8).

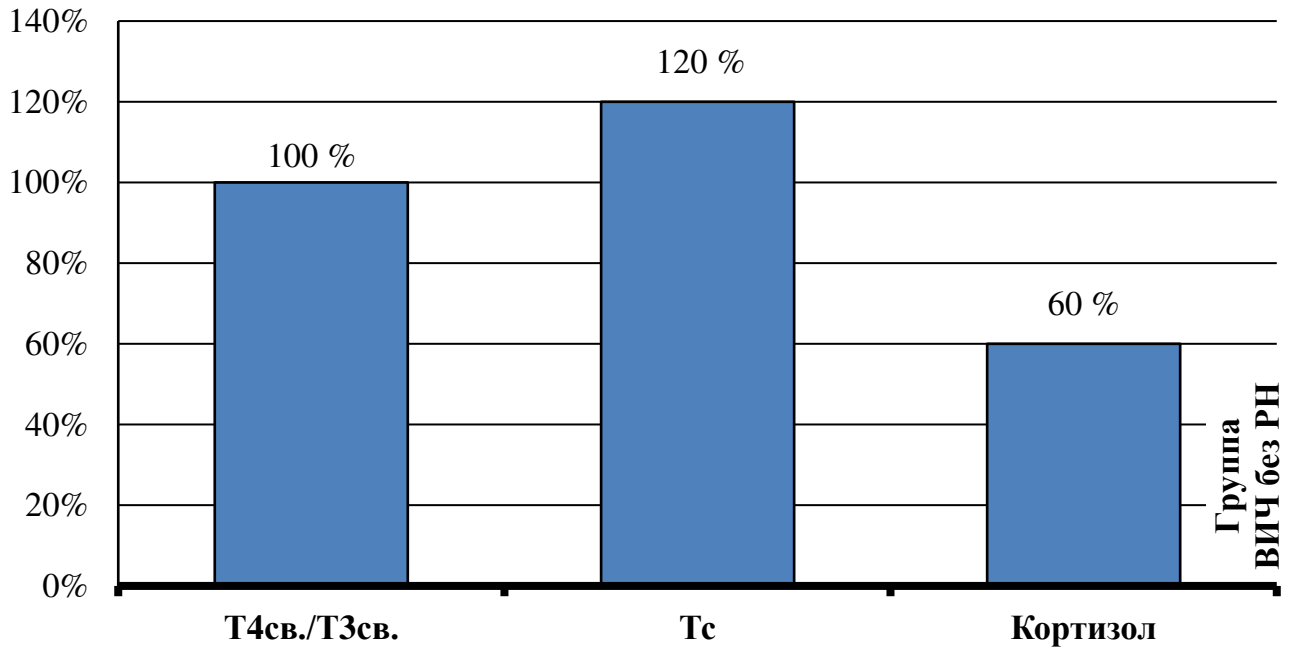


Рисунок 8 – Изменение уровней гормонов у женщин с ВИЧ и РН с высокой вирусной нагрузкой в сравнении с показателями группы ВИЧ без РН и высокой вирусной нагрузкой (приняты за 0 %)

В ходе исследования было выяснено, что высокая вирусная нагрузка оказывает существенное влияние на показатели системы нейроэндокринной регуляции. Соотношение $T4_{cb.}/T3_{cb.}$, 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 $T4_{cb.}$, который является менее активным. Также в группе с высокой вирусной нагрузкой были зафиксированы увеличенные уровни Tc . Основными источниками андрогенов в организме являются гонады (25 % суточного количества Tc), надпочечники (25 % суточного количества Tc) и периферические (печень, жировая ткань и др.) ткани (образуется примерно 50 %

суточного количества Тс путём конверсии из адростендиона) [141, 160]. 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.

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 функций гипофиза, активности кортикостероидов, особенно выраженных при высокой вирусной нагрузке. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция может обуславливать снижение овариального резерва в яичниках у женщин с ВИЧ и РН.

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

Для анализа внутри- и межсистемных отношений в контрольной группе, группе сравнения и группах ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями и без таковых был проведён корреляционный анализ.

Количество внутрисистемных зависимостей параметров системы ПОЛ–АОЗ в группах распределялось следующим образом: 4 взаимосвязи в контрольной группе (3 положительных, 1 отрицательная); 2 отрицательные связи в группе сравнения; 8 взаимосвязей в группе ВИЧ без РН (6 положительных, 2 отрицательных); 5 взаимосвязей в группе ВИЧ с РН (3 положительных, 2 отрицательных) (Таблица 13).

Таблица 13 – Внутрисистемные корреляционные связи показателей системы ПОЛ–АОЗ в исследуемых группах

Корреляционная связь	Контрольная группа ($n = 28$)	Группа сравнения ($n = 30$)	Группа ВИЧ без РН ($n = 27$)	Группа ВИЧ с РН ($n = 23$)
Соединения с Дв. св. – ДК	0,66	–	0,83	0,75
Соединения с Дв. св. – КД и СТ	0,61	–	0,68	0,55
Соединения с Дв. св. – GSSG	–	–	0,39	–
ДК – КД и СТ	0,67	–	0,46	–
ДК – GSSG	–	–	0,50	–
КД и СТ – GSH	–	–	–	–0,43
КД и СТ – GSSG	–	–	0,42	–
ТБК-АП – общая АОА	–0,45	–	–	–
ТБК-АП – α -токоферол	–	–	–0,39	–
ТБК-АП – активность СОД	–	–	–0,47	–
Общая АОА – ретинол	–	–	–	–0,47
Общая АОА – GSSG	–	–0,39	–	–
GSH – GSSG	–	–0,38	–	–
GSH – ретинол	–	–	–	0,44

В контрольной группе наблюдались закономерные зависимости, отражающие этапность процесса ПОЛ: соединения с Дв. св. – ДК ($r = +0,66$; $p < 0,0001$); соединения с Дв. св. – КД и СТ ($r = +0,61$; $p = 0,001$); ДК – КД и СТ ($r = +0,67$; $p < 0,0001$), ТБК-АП – общая АОА ($r = -0,45$; $p = 0,016$). Последняя корреляционная взаимосвязь свидетельствует о включении системы АОЗ в процесс обезвреживания токсичных продуктов ПОЛ. Группа сравнения характеризовалась внутрисистемными зависимостями между общей АОА и GSSG ($r = -0,39$; $p = 0,035$), а также между GSH и GSSG ($r = -0,38$; $p = 0,036$),

отражающими компенсаторные реакции системы ПОЛ–АОЗ. В группе ВИЧ без РН отмечались следующие взаимосвязи: соединения с Дв. св. – ДК ($r = +0,83$; $p < 0,0001$); соединения с Дв. св. – КД и СТ ($r = +0,68$; $p < 0,0001$); соединения с Дв. св. – GSSG ($r = +0,39$; $p = 0,042$); ДК – КД и СТ ($r = +0,46$; $p = 0,015$); ДК – GSSG ($r = +0,50$; $p = 0,019$); КД и СТ – GSSG ($r = +0,42$; $p = 0,027$); ТБК-АП – α -токоферол ($r = -0,39$; $p = 0,042$); ТБК-АП – активность СОД ($r = -0,47$; $p = 0,014$). В данной группе ряд зависимостей были сходными с контрольной группой, при этом отмечалось усиление коэффициентов корреляции связей, что может указывать на увеличение активности процессов ПОЛ на различных этапах. Взаимосвязи GSSG с продуктами липопероксидации могут свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс системы глутатиона. Кроме того, в группе ВИЧ без РН отмечалась замена связи конечных ТБК-АП с общей АОА, характерной для группы контроля, на ряд компонентов системы АОЗ, что указывает на их вклад в АОЗ в условиях ВИЧ. В группе ВИЧ с РН имели место зависимости: соединения с Дв. св. – ДК ($r = +0,75$; $p < 0,0001$); соединения с Дв. св. – КД и СТ ($r = +0,55$; $p = 0,007$); КД и СТ – GSH ($r = -0,43$; $p = 0,042$); общая АОА – ретинол ($r = -0,47$; $p = 0,024$); GSH – ретинол ($r = +0,44$; $p = 0,035$). В группе ВИЧ с РН сохранились две корреляционные зависимости, характерные для группы контроля и группы ВИЧ без РН, при этом имеет 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, с которыми он находится в корреляционной зависимости.

Таким образом, в группе ВИЧ с РН отмечается потеря внутрисистемных корреляционных зависимостей со смещением активности системы АОЗ на этапе вторичных продуктов и появлением корреляционных связей ретинола с компонентами АОЗ.

Общее число внутрисистемных зависимостей параметров системы нейроэндокринной регуляции в группах распределялось следующим образом:

17 взаимосвязей в контрольной группе (12 положительных, 5 отрицательных);
 8 взаимосвязей в группе сравнения (7 положительных, 1 отрицательная);
 15 взаимосвязей в группе ВИЧ без РН (12 положительных, 3 отрицательных);
 11 взаимосвязей в группе ВИЧ с РН (8 положительных, 3 отрицательных)
 (Таблица 14).

Таблица 14 – Внутрисистемные корреляционные связи показателей системы нейроэндокринной регуляции в исследуемых группах

Корреляционная связь	Контрольная группа (n = 28)	Группа сравнения (n = 30)	Группа ВИЧ без РН (n = 27)	Группа ВИЧ с РН (n = 23)
T3 – T4	0,44	–	–	–
T3 – T4 _{св.}	0,40	–	–	–
T3 – Tc	–	–	0,46	0,43
T3 – прогестерон	–	–	0,68	–
T4 – T3 _{св.}	0,51	–	–	–
T4 – T4 _{св.}	0,60	0,71	0,57	0,57
T4 – ТТГ	0,42	–	–	–
T4 – ДГЭА-S	0,49	–	–	–
T4 – ССГ	–	–	0,45	0,61
T3 _{св.} – T4 _{св.}	0,48	–	–	–
T3 _{св.} – ТТГ	0,44	–	0,53	–
T3 _{св.} – ЛГ	–	0,46	–	–
T3 _{св.} – ФСГ	–	–	–	0,46
T3 _{св.} – кортизол	0,39	–	–	–
T3 _{св.} – Tc	–	0,54	–	–0,51
T3 _{св.} – прогестерон	–	–	0,43	–
T3 _{св.} – ССГ	–	–	–	0,42
T4 _{св.} – ФСГ	–	–	–	0,43
T4 _{св.} – ДГЭА-S	0,51	0,40	–	–
ПРЛ – кортизол	–	–	–0,55	–
ПРЛ – Tc	–0,41	–	–	–

Таблица 14 (продолжение)

Корреляционная связь	Контрольная группа (<i>n</i> = 28)	Группа сравнения (<i>n</i> = 30)	Группа ВИЧ без РН (<i>n</i> = 27)	Группа ВИЧ с РН (<i>n</i> = 23)
ЛГ – Тс	–	0,37	–	–
ФСГ – ЛГ	–0,38	–	0,46	–
ФСГ – Т3	–	–0,40	–	–
ФСГ – кортизол	–0,37	–	–	–
ФСГ – ССГ	–	–	0,39	–
ФСГ – АМГ	–	–	–0,43	–
Тс – прогестерон	–	–	–	0,60
Э ₂ – ТТГ	–	0,37	–	–
ДГЭА-S – ТТГ	0,57	–	–	–
Кортизол – Тс	–	–	0,44	–
Кортизол – АМГ	–	–	–	–0,49
17-ОН-прогестерон – Тс	0,65	–	–0,57	–
17-ОН-прогестерон – прогестерон	–	–	0,67	0,48
17-ОН-прогестерон – ДГЭА-S	–	–	0,59	–
17-ОН-прогестерон – кортизол	–	0,46	0,54	–
Прогестерон – ССГ	–0,49	–	–	–

Контрольная группа содержала максимальное количество взаимосвязей: Т3 – Т4 ($r = +0,44$; $p = 0,019$); Т3 – Т4_{св.} ($r = +0,40$; $p = 0,037$); Т4 – Т3_{св.} ($r = +0,51$; $p = 0,006$); Т4 – Т4_{св.} ($r = +0,60$; $p = 0,006$); Т4 – ТТГ ($r = +0,42$; $p = 0,003$); Т4 – ДГЭА-S ($r = +0,49$; $p = 0,008$); Т3_{св.} – Т4_{св.} ($r = +0,48$; $p = 0,01$); Т3_{св.} – ТТГ ($r = +0,44$; $p = 0,02$); Т3_{св.} – кортизол ($r = +0,39$; $p = 0,041$); Т4_{св.} – ДГЭА-S ($r = +0,54$; $p = 0,005$); ПРЛ – Тс ($r = -0,41$; $p = 0,003$); ЛГ – Э₂ ($r = -0,42$; $p = 0,026$); ФСГ – ЛГ ($r = -0,38$; $p = 0,046$); ФСГ – кортизол ($r = -0,37$; $p = 0,049$); ДГЭА-S – ТТГ ($r = +0,57$; $p = 0,002$); 17-ОН-прогестерон – Тс ($r = +0,65$; $p < 0,0001$); прогестерон – ССГ ($r = -0,49$; $p = 0,008$). Анализ количества и характера

внутрисистемных нейроэндокринных взаимосвязей в контрольной группе свидетельствует о закономерности большинства зависимостей и стабильности (отрицательные связи) взаимодействий в гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-гонадно-яичниковой системах, что также подтверждается изменениями средних значений гормонов в данной группе. Группа сравнения имела следующие связи: 17-ОН-прогестерон – кортизол ($r = +0,46$; $p = 0,01$); T4 – T4_{св.} ($r = +0,71$; $p < 0,0001$); T3_{св.} – ЛГ ($r = +0,46$; $p = 0,01$); T3_{св.} – Тс ($r = +0,54$; $p = 0,02$); T4_{св.} – ДГЭА-S ($r = +0,40$; $p = 0,031$); ЛГ – Тс ($r = +0,37$; $p = 0,041$); ФСГ – Т3 ($r = -0,40$; $p = 0,03$); Э₂ – ТТГ ($r = +0,37$; $p = 0,044$). Данная группа обнаруживала сходство с контрольной группой только по двум взаимосвязям, остальные связи (гипофизарно-тиреоидной системы) были утеряны. Большинство новых зависимостей в группе сравнения были нестабильной, положительной направленности с преобладанием взаимосвязей половых стероидов с другими гормонами. В группе ВИЧ без РН отмечались связи: Т3 – Тс ($r = +0,46$; $p = 0,016$); Т3 – прогестерон ($r = +0,68$; $p < 0,0001$); T4 – T4_{св.} ($r = +0,57$; $p = 0,002$); T4 – ССГ ($r = +0,45$; $p = 0,020$); T3_{св.} – ТТГ ($r = +0,53$; $p = 0,004$), T3_{св.} – прогестерон ($r = +0,43$; $p = 0,026$); ПРЛ – кортизол ($r = -0,55$; $p = 0,003$); ФСГ – ЛГ ($r = +0,46$; $p = 0,016$); ФСГ – ССГ ($r = +0,39$; $p = 0,043$); ФСГ – АМГ ($r = -0,43$; $p = 0,026$); 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 ($r = +0,54$; $p = 0,004$). Данная группа также характеризовалась потерей большинства зависимостей группы контроля. При этом появились новые межгормональные взаимосвязи тиреоидных, гонадотропных гормонов и кортикостероидов, что может свидетельствовать о перестройке механизмов регуляции в условиях инфекционного процесса. Новые зависимости ССГ и АМГ с компонентами системы нейроэндокринной регуляции, возможно, указывают на вовлечённость данных гормонов в патологический процесс, что подтверждается изменениями их средних значений. В группе ВИЧ с РН имелись зависимости: Т3 – Тс ($r = -0,51$; $p = 0,040$); T4 – T4_{св.} ($r = +0,57$; $p = 0,005$); T4 – ССГ ($r = +0,61$; $p = 0,002$); T3_{св.} – ФСГ ($r = +0,46$; $p = 0,027$); T3_{св.} – Тс ($r = -0,51$; $p = 0,013$); T3_{св.} –

ССГ ($r = +0,42$; $p = 0,047$); Т_{4св.} – ФСГ ($r = +0,43$; $p = 0,039$); Тс – прогестерон ($r = +0,60$; $p = 0,002$); Э₂ – ЛГ ($r = -0,47$; $p = 0,024$); 17-ОН-прогестерон – прогестерон ($r = +0,48$; $p = 0,019$); кортизол – АМГ ($r = -0,49$; $p = 0,018$). В целом данная группа отмечала сходные с группой 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.

Таким образом, анализ межгормональных взаимодействий в исследуемых группах обнаружил вовлечённость показателей овариального резерва у пациенток с ВИЧ с регуляторные процессы, со смещением зависимостей в сторону кортикостероидов у пациенток с ВИЧ и РН.

Характер распределения межсистемных взаимосвязей показателей систем ПОЛ–АОЗ и нейроэндокринной регуляции в группах был следующим: 16 взаимосвязей в контрольной группе (7 положительных, 9 отрицательных); 5 взаимосвязей в группе сравнения (4 положительных, 1 отрицательная); 8 взаимосвязей в группе ВИЧ без РН (2 положительных, 6 отрицательных); 8 взаимосвязей в группе ВИЧ с РН (4 положительных, 4 отрицательных) (Таблица 15).

Таблица 15 – Межсистемные корреляционные связи показателей систем ПОЛ–АОЗ и нейроэндокринной регуляции в исследуемых группах

Корреляционная связь	Контрольная группа ($n = 28$)	Группа сравнения ($n = 30$)	Группа ВИЧ без РН ($n = 27$)	Группа ВИЧ с РН ($n = 23$)
Соединения с Дв. св. – Т _{3св.}	–	–	–0,39	–
Соединения с Дв. св. – ЛГ	–0,43	–	–	–
Соединения с Дв. св. – 17-ОН-прогестерон	0,57	–	–	–
Соединения с Дв. св. – прогестерон	–	–0,41	0,39	–

Таблица 15 (продолжение)

Корреляционная связь	Контрольная группа (n = 28)	Группа сравнения (n = 30)	Группа ВИЧ без РН (n = 27)	Группа ВИЧ с РН (n = 23)
КД и СТ – кортизол	–	0,36	–	–
ТБК-АП – Т3	0,52	–	–	–
ТБК-АП – ТТГ	0,45	–	–	–
ТБК-АП – ПРЛ	–	–	–0,43	–
ТБК-АП – ДГЭА-S	0,45	–	–	–
Общая АОА – Т4 _{св.}	–0,57	–	–0,39	–
Общая АОА – ДГЭА-S	–0,48	0,41	–	–
Общая АОА – Т4	–0,39	–	–	–
Общая АОА – Т3	–0,40	0,36	–	–
Общая АОА – Э ₂	–	–	–0,56	–
Активность СОД – Т3 _{св.}	0,37	–	–	–0,43
Активность СОД – ТТГ	0,58	0,42	–	–
Активность СОД – Т4 _{св.}	–	–	–	–0,49
Активность СОД – ПРЛ	–	–	–	0,44
Активность СОД – Тс	–	–	–0,51	–
Активность СОД – прогестерон	–0,42	–	–	–
Активность СОД – Э ₂	–	–	0,43	–
α-токоферол – кортизол	–0,42	–	–	–
α-токоферол – ПРЛ	–	–	–	0,44
GSH – Т3	–	–	–	–0,47
GSH – прогестерон	–	–	–	0,43
GSSG – ЛГ	–0,44	–	–	–
GSSG – ФСГ	0,46	–	–	–
GSSG – Э ₂	–	–	–0,42	–
GSSG – ССГ	–0,40	–	–	–

Контрольная группа характеризовалась следующими межсистемными зависимостями: соединения с Дв. св. – ЛГ ($r = -0,43$; $p = 0,022$); соединения с Дв. св. – 17-ОН-прогестерон ($r = +0,57$; $p = 0,002$); ТБК-АП – ТЗ ($r = +0,52$; $p = 0,005$); ТБК-АП – ТТГ ($r = +0,45$; $p = 0,016$); ТБК-АП – ДГЭА-S ($r = +0,45$; $p = 0,018$); общая АОА – Т4_{св.} ($r = -0,57$; $p = 0,002$); общая АОА – ДГЭА-S ($r = -0,48$; $p = 0,001$); общая АОА – Т4 ($r = -0,39$; $p = 0,04$); общая АОА – ТЗ ($r = -0,40$; $p = 0,035$); активность СОД – ТЗ_{св.} ($r = +0,37$; $p = 0,049$); активность СОД – ТТГ ($r = +0,58$; $p = 0,001$); активность СОД – прогестерон ($r = -0,42$; $p = 0,024$); α -токоферол – кортизол ($r = -0,42$; $p = 0,028$); GSSG – ЛГ ($r = -0,44$; $p = 0,019$); GSSG – ФСГ ($r = +0,46$; $p = 0,014$); GSSG – ССГ ($r = -0,40$; $p = 0,034$). Межсистемные зависимости в группе контроля характеризовались максимальным количеством связей в сравнении с остальными группами, преимущественно отрицательной направленности, что говорит об устойчивости межсистемных взаимодействий на разных уровнях регуляции. Многочисленные связи компонентов системы АОЗ (общая АОА, активность СОД, α -токоферол) с гормонами свидетельствовали об активации антиоксидантной защиты на уровне гипофиза, надпочечников, щитовидной и половых желёз. В группе сравнения были зарегистрированы следующие связи: соединения с Дв. св. – прогестерон ($r = -0,41$; $p = 0,024$); КД и СТ – кортизол ($r = +0,36$; $p = 0,049$); общая АОА – ДГЭА-S ($r = +0,36$; $p = 0,026$); общая АОА – ТЗ ($r = +0,36$; $p = 0,049$); Активность СОД – ТТГ ($r = +0,42$; $p = 0,02$). В данной группе по отношению к контролю количество связей значительно снижалось (до пяти), сохранились только три зависимости, а остальные связи были утрачены. У женщин с ВИЧ без РН фиксировались следующие взаимосвязи: соединения с Дв. св. – ТЗ_{св.} ($r = -0,39$; $p = 0,042$); соединения с Дв. св. – прогестерон ($r = +0,39$; $p = 0,037$); ТБК-АП – ПРЛ ($r = -0,43$; $p = 0,026$); общая АОА – Т4_{св.} ($r = -0,39$; $p = 0,046$); общая АОА – Э₂ ($r = -0,56$; $p = 0,002$); активность СОД – Тс ($r = -0,51$; $p = 0,006$); активность СОД – Э₂ ($r = +0,43$; $p = 0,026$); GSSG – Э₂ ($r = -0,42$; $p = 0,028$). В данной группе имела место лишь одна зависимость, характерная для группы контроля, и в то же время увеличивалось количество взаимосвязей отрицательного характера. В группе пациенток с ВИЧ и РН связи были следующими: ДК – ПРЛ

($r = -0,55$; $p = 0,007$); общая АОА – ТЗ ($r = +0,44$; $p = 0,037$); активность СОД – ТЗ_{св.} ($r = -0,43$; $p = 0,043$); активность СОД – Т4_{св.} ($r = -0,49$; $p = 0,018$); активность СОД – ПРЛ ($r = +0,44$; $p = 0,034$); α -токоферол – ПРЛ ($r = +0,44$; $p = 0,034$); GSH – ТЗ ($r = -0,47$; $p = 0,023$); GSH – прогестерон ($r = +0,43$; $p = 0,04$). Группа ВИЧ с РН имела сходство с контролем по единственной связи, как и группа ВИЧ без РН. Также обнаруживались многочисленные зависимости ПРЛ с компонентами АОЗ (ДК, активностью СОД и α -токоферолом), что свидетельствовало о его антиоксидантных свойствах. Ряд связей СОД и α -токоферола указывают на вовлечённость данных компонентов в патологический процесс, однако, судя по средним значениям, имеет место прогрессирующая недостаточность их активности.

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.

3.5 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. Выполнение данной процедуры возможно осуществить посредством применения многофакторных методов статистического анализа, с помощью которых можно определить наиболее информативные параметры, а также причислить пациентку к конкретной группе с риском развития сопутствующих осложнений основного патологического процесса.

Многофакторный дискриминантный анализ позволяет на основании ряда характеристик наиболее оптимальным способом классифицировать и отнести объект к одной из групп. Для этого все используемые в исследовании показатели были классифицированы. Определялась информативность параметров, которые были включены в линейные дискриминантные функции (ЛДФ), а также выполнялся расчёт линейных коэффициентов классификационных функций (ЛККФ) (Таблица 16). Далее была выстроена классификационная матрица с оценкой чувствительности диагностики групп обучающей информации по ЛККФ, выявлены коэффициенты канонических ЛДФ и канонические значения по ЛДФ [41].

Из всех исследуемых гормонально-метаболических параметров были отобраны самые информативные для разграничения двух групп, не коррелирующие между собой. Таковыми параметрами являлись СОД, ретинол, α -токоферол, пролактин, тестостерон и эстрадиол.

Таблица 16 – Значения коэффициентов линейных классификационных функций в исследуемых группах

Показатели	Группа с ВИЧ-инфекцией без репродуктивных нарушений	Группа с ВИЧ-инфекцией с репродуктивными нарушениями
СОД	-1,56	1,15
Ретинол	-0,64	-5,34
α -токоферол	0,62	0,97
Пролактин	0,02	0,02
Тестостерон	0,38	0,03
Эстрадиол	0,04	0,027
Константа	-2,3	-0,45

Для данных критериев были построены уравнения дискриминантной функции:

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

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

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.

Для работы с классификационными функциями были стандартизированы значения по формуле:

$$Z = (X - m) / S,$$

где Z – стандартизированное значение переменной X ;

m – среднее значение переменной;

S – стандартное отклонение.

Стандартизация необходима для приведения показателей к единообразию. Относительная величина разницы между стандартными показателями в точности соответствует относительной величине различия первичных показателей.

Для получения рекомендаций по отнесению тестируемой пациентки к соответствующей группе (есть репродуктивные нарушения или нет) значения каждого показателя были внесены в уравнения классификационной функции. Отнесение объекта к определённой группе выполняется по максимальному значению классификационной функции. Если значение в результате тестирования было положительным ($F_1 < F_2$) и у женщины подтверждалось наличие нарушений репродуктивной функции, то результат признавался истинно положительным ($a = 20$ человек), иначе он признавался ложноотрицательным ($c = 3$ человека). Если значение при тестировании было отрицательным ($F_1 > F_2$) и у женщины на фоне заболевания ВИЧ-инфекцией не возникло нарушения репродуктивной

функции, то полученный результат признавался истинно отрицательным ($b = 22$ человека), иначе он признавался ложноположительным ($d = 5$ человек).

Для определения диагностической значимости отобранных показателей и построенных классификационных уравнений в оценке риска возникновения нарушений репродуктивной функции у женщин с ВИЧ-инфекцией были определены:

– чувствительность – доля лиц с положительным результатом теста среди женщин, больных ВИЧ-инфекцией, с подтверждёнными нарушениями репродуктивной функции

$$a / (a + c) \times 100 \% = 85 \%;$$

– специфичность – доля лиц с отрицательным результатом теста среди женщин, больных ВИЧ-инфекцией, без нарушений репродуктивной функции

$$d / (b + d) \times 100 \% = 20,8 \%;$$

– диагностическая эффективность построенных классификационных уравнений (точность теста) – доля правильных результатов теста в общем количестве полученных результатов

$$(a + b) / (a + b + c + d) \times 100 \% = 81,8 \%;$$

– прогностическая ценность положительного результата – вероятность нарушений репродуктивной функции на фоне заболевания ВИЧ-инфекцией при положительном результате теста

$$a / (a + b) \times 100 \% = 47,2 \%;$$

– прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность того, что при отрицательном результате теста на фоне заболевания ВИЧ-инфекцией не разовьются нарушения репродуктивной функции

$$d / (c + d) \times 100 \% = 62,5 \%.$$

Таким образом, включение данных показателей в уравнения классификационных функций можно рассматривать как дополнительные диагностические критерии, 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 %.

Примеры прогнозирования риска развития репродуктивных нарушений у женщин, больных ВИЧ-инфекцией

Клинический пример № 1

Пациентка А., 28 лет, обратилась с жалобами на нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, ненаступление беременности в течение года, боли внизу живота при месячных. Из сопутствующих заболеваний: ВИЧ-инфекция, стадия 4А; приём ВААРТ; перенесённый в 2010 г. хламидиоз органов малого таза.

Результаты исследования: СОД – 1,52 усл. ед.; ретинол – 0,22 мкмоль/л; α-токоферол – 4,2 мкмоль/л; пролактин – 650 мЕД/мл; Тс – 8,9 нмоль/л; эстрадиол – 65,3 пмоль/л.

Расчёт прогностических коэффициентов:

$$F_1 = -0,45 + 0,147 \times 1,52 - 5,34 \times 0,22 + 0,97 \times 4,2 + 0,02 \times 650 + 0,03 \times 8,9 - 0,027 \times 65,3$$

$$F_2 = -2,3 - 1,56 \times 1,52 - 0,64 \times 0,22 + 0,62 \times 4,2 + 0,02 \times 650 + 0,38 \times 8,9 + 0,04 \times 65,3$$

Результат:

$$F_1 = 14,1$$

$$F_2 = 16,02$$

Заключение: в результате расчёта $F_1 < F_2$; можно предположить у пациентки высокий риск возникновения нарушений репродуктивной функции.

Клинический пример № 2

Пациентка Б., 29 лет. Жалоб не предъявляет, проходит профилактический осмотр перед планированием беременности. Из сопутствующих заболеваний: носительство ВПЧ; ВИЧ-инфекция, стадия 4А; приём ВААРТ.

Результаты исследования: СОД – 1,8 усл. ед.; ретинол – 0,44 мкмоль/л; α -токоферол – 9,4 мкмоль/л; пролактин – 450 мЕД/мл; Тс – 2,7 нмоль/л; эстрадиол – 110,2 пмоль/л.

Расчёт прогностических коэффициентов:

$$F_1 = -0,45 + 0,147 \times 1,8 - 5,34 \times 0,44 + 0,97 \times 9,4 + 0,02 \times 450 + 0,03 \times 2,7 - 0,027 \times 110,2$$

$$F_2 = -2,3 - 1,56 \times 1,8 - 0,64 \times 0,44 + 0,62 \times 9,4 + 0,02 \times 450 + 0,38 \times 2,7 + 0,04 \times 110,2$$

Результат:

$$F_1 = 14,76$$

$$F_2 = 14,53$$

Заключение: таким образом, $F_2 < F_1$, что позволяет прогнозировать у пациентки низкий риск возникновения нарушений репродуктивной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время для Российской Федерации характерна крайне напряжённая эпидемиологическая ситуация, связанная с ростом распространённости социально значимых заболеваний, к которым относится ВИЧ-инфекция, характеризующаяся высоким уровнем заболеваемости, коморбидности, многочисленными негативными социально-экономическими последствиями. Характерной чертой эпидемии ВИЧ-инфекции в мире является увеличение среди пациентов числа женщин репродуктивного возраста, планирующих рождение детей. Однако нарушения функционирования репродуктивной системы являются неотъемлемой частью наличия ВИЧ-инфекции у женщин. Стремительный рост научных данных относительно различных аспектов эпидемиологии, патогенеза и иммунологии ВИЧ указывает на необходимость использования интегративного системного подхода к лечению инфекции. В частности, мало данных об интенсивности реакций окислительного стресса и активности системы нейроэндокринной регуляции у женщин с ВИЧ, а также о взаимосвязях недостаточности антиоксидантных факторов с репродуктивными нарушениями в условиях инфекции. 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.

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

На первом этапе нами было изучено состояние процессов липопероксидации – антиоксидантной защиты у женщин с ВИЧ-инфекцией с наличием (ВИЧ с РН) и отсутствием (ВИЧ без РН) репродуктивных нарушений. При сравнительном анализе были использованы данные контрольной группы и группы сравнения (пациентки с репродуктивными нарушениями без ВИЧ). По большинству показателей (уровень вирусной нагрузки, частота встречаемости коинфекции ВИЧ/гепатит, количество больных с проведённой АРТ) клинические группы были сравнимы между собой.

Было установлено, что у женщин с *ВИЧ* и *РН* в сравнении с контролем отмечается повышенное содержание первичных (ДК) и вторичных (КД и СТ) продуктов липопероксидации на фоне низкой концентрации α -токоферола и активности СОД. По отношению к данным группы сравнения у пациенток с ВИЧ и РН отмечались более высокие уровни КД и СТ, сниженные уровни общей АОА и ретинола. При этом группа *ВИЧ без РН* по отношению к контролю характеризовалась увеличенными уровнями ДК, КД и СТ, снижением уровня общей АОА. Различия в группах с ВИЧ заключались в более низкой концентрации α -токоферола и активности СОД у пациенток с ВИЧ и РН.

Оценка интенсивности реакций окислительного стресса с помощью интегративного показателя – коэффициента окислительного стресса – показала значительное увеличение его значений в 16,11 раза в группе *ВИЧ с РН* относительно контроля и в 4,18 раза – относительно группы сравнения. Таким образом, КОС подтвердил смещение равновесия в системе ПОЛ–АОЗ в сторону активации прооксидантных факторов, а также развитие прогрессирующего окислительного стресса в условиях хронической вирусной инфекции.

Далее нами была произведена оценка степени влияния вирусной нагрузки на показатели системы ПОЛ–АОЗ. Для этого 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 %). Далее в данных группах был проведён сравнительный анализ уровня параметров системы ПОЛ–АОЗ.

У пациенток с ВИЧ и РН отмечалась сниженная активность СОД и ретинола относительно группы ВИЧ без РН.

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.

Также нами была проведена оценка антиоксидантной недостаточности у больных ВИЧ-инфекцией с последующим выявлением в данных группах частоты встречаемости репродуктивных нарушений. В группе ВИЧ с РН было обнаружено гораздо большее количество пациенток с недостаточной активностью СОД (91,3 %) и α -токоферола (100 %), чем в группе ВИЧ без РН. В связи с высокой частотой недостаточности α -токоферола в группах, а также с доказанным его участием в регуляторных влияниях на состояние репродуктивной системы был проведён анализ частоты гинекологических заболеваний и дисфункциональных нарушений репродуктивной системы у пациенток с ВИЧ и недостаточностью α -токоферола. Для этого были сформированы группы с недостаточностью α -токоферола – 20 пациенток с ВИЧ без РН и 23 пациентки с ВИЧ и РН. Выявлены более высокие значения частоты встречаемости случаев хронического сальпингита (в 65 % случаев) в группе ВИЧ с РН и недостаточностью α -токоферола. В группе ВИЧ без РН часто встречались цервицит и хронический эндометрит.

Далее была проанализирована частота нарушений менструального цикла и репродуктивных расстройств у пациенток с ВИЧ. Обнаруживалась высокая частота случаев аменореи, вторичной дисменореи, опсоменореи, ановуляции и ГРПЛ в группе женщин с ВИЧ и РН и недостаточностью α -токоферола.

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

На **втором этапе** у женщин с ВИЧ был произведён анализ концентрации гормонов гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем.

Отличия группы *ВИЧ с РН* от группы контроля выражались в повышенных значениях Т3 и Т4, от группы сравнения – в более высоких значениях Т3_{св.} в группе ВИЧ с РН. При этом группа пациенток *с ВИЧ без РН* имела отличия с контролем по показателям Т3_{св.} и Т4.

В ходе исследования нами также было обнаружено увеличение пролактинергической (ПРЛ) и гонадотропной (ЛГ и ФСГ) функций гипофиза у женщин во всех клинических группах относительно контрольных значений.

Группа *ВИЧ с РН* отличалась от контроля увеличенными значениями E₂, соотношения Тс/E₂ и прогестерона; от группы сравнения – высоким содержанием E₂ и прогестерона. В группе *ВИЧ без РН*, в отличие от контроля, имело место статистически значимое увеличение содержания E₂, соотношения Тс/E₂, снижение уровня Тс. Межгрупповые различия в группах с ВИЧ касались повышенных значений Тс и соотношения Тс/E₂ в группе ВИЧ с РН.

У пациенток *с ВИЧ и РН* уровень кортизола значительно увеличивался, при этом концентрация ДГЭА-S снижалась по отношению к контрольным значениям. В группе женщин *с ВИЧ без РН* имело место уменьшение содержания 17-ОН-прогестерона и ДГЭА-S в сравнении с контролем. Различия в уровне кортизола у пациенток *с ВИЧ и РН* были зарегистрированы также по отношению к группе сравнения и группе ВИЧ без РН.

С целью характеристики овариального резерва у женщин с ВИЧ осуществлялся анализ содержания ССГ и АМГ в группах ВИЧ и РН и ВИЧ без

РН. Обнаружено, что у пациенток с ВИЧ и РН имели место увеличение концентрации ССГ и снижение уровня АМГ относительно контроля. У женщин с ВИЧ без РН уровень ССГ статистически значимо увеличивался, при этом снижался уровень АМГ также относительно контрольных значений.

С целью выявления степени влияния вирусной нагрузки на систему нейроэндокринной регуляции из обеих клинических групп также, как и на предыдущем этапе, 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 гормонов и их соотношений. Обнаружены следующие статистически значимые результаты в группе ВИЧ с РН: увеличенные значения соотношения $T4_{св.}/T3_{св.}$, Tc и кортизола у пациенток с ВИЧ и РН относительно группы ВИЧ без РН.

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, особенно выраженным при высокой вирусной нагрузке. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция может обуславливать снижение овариального резерва в яичниках у женщин с ВИЧ и РН.

На третьем этапе 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; 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, с которыми он находится в корреляционной зависимости. В группе *ВИЧ с РН* отмечены сходные с группой 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. Что касается межсистемных зависимостей, то группа *ВИЧ с РН* имела многочисленные зависимости ПРЛ с компонентами АОЗ (ДК, активностью СОД и α -токоферолом), что свидетельствовало о его антиоксидантных свойствах. Ряд связей СОД и α -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, гонадотропных гормонов и кортикостероидов, что может свидетельствовать о перестройке механизмов регуляции в условиях инфекционного процесса. Новые зависимости ССГ и АМГ 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.

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 классификационных функций 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 %.

На основании литературных данных и проведённого анализа была предложена концептуальная схема закономерностей гормонально-метаболических изменений у женщин с ВИЧ-инфекцией и РН (рисунок 9).

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.

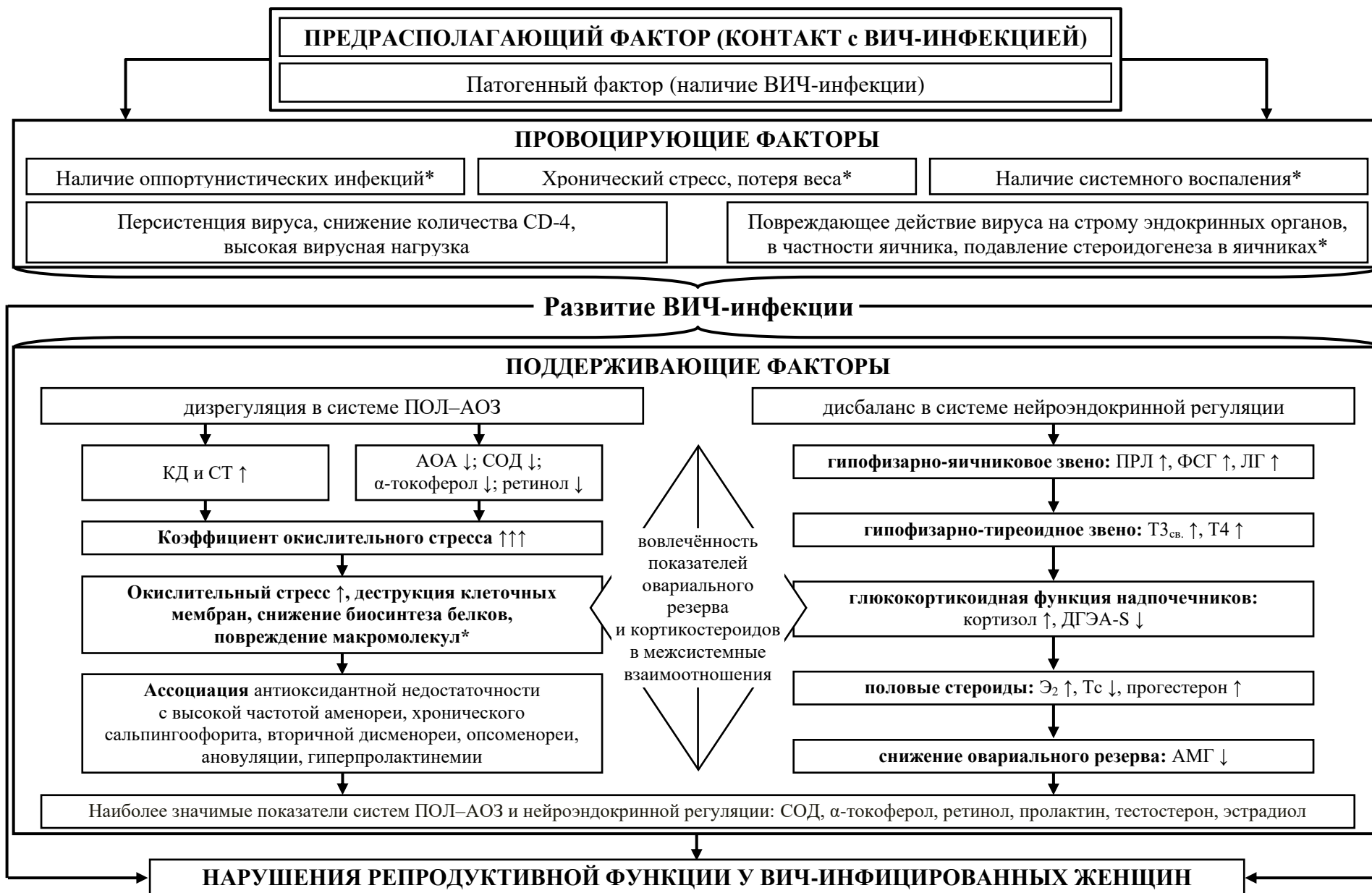


Рисунок 9 – Концептуальная схема развития нарушений репродуктивной функции у женщин с ВИЧ-инфекцией: * – по данным литературы

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 α -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_{св.} (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 α -токоферола ассоциировалась с высокой частотой встречаемости хронического сальпингоофорита (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, α -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 СОКРАЩЕНИЙ

17-ОН-Пр	– 17-ОН-прогестерон, 17 α -гидроксипрогестерон
CDC	– Центры по контролю и профилактике заболеваний (англ. Centers for Disease Control and Prevention)
GSH	– восстановленный глутатион
GSSG	– окисленный глутатион
I κ B	– ингибирующий фактор
LBP	– липополисахарид-связывающий белок
LPS	– липополисахарид
NF- κ B	– транскрипционный ядерный фактор-каппа В
TGF- β	– трансформирующий ростовой фактор бета (англ. transforming growth factor beta)
АМГ	– антимюллеров гормон
АОА	– антиокислительная активность
АОЗ	– антиоксидантная защита
АРТ	– антиретровирусная терапия
АФК	– активные формы кислорода
ВААРТ	– высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГВ	– вирус гепатита В
ВГС	– вирус гепатита С
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ГРПЛ	– гиперпролактинемия
Дв. св.	– двойные связи
ДГЭА-S	– дегидроэпиандростерон-сульфат
ДК	– диеновые конъюгаты
ИЛ	– интерлейкин

ИПК	– индекс периферической конверсии
ИпПК	– индекс прогрессирующей периферической конверсии
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путём
ИТИ	– интегральный тиреоидный индекс
ИФН	– интерферон
КД и СТ	– кетодиены и сопряжённые триены
КОС	– коэффициент окислительного стресса
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛДФ	– линейные дискриминантные функции
ЛККФ	– линейные коэффициенты классификационных функций
МДА	– малоновый диальдегид
ОС	– окислительный стресс
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПРЛ	– пролактин
РН	– репродуктивные нарушения
СОД	– супероксиддисмутаза
СПИД	– синдром приобретённого иммунодефицита
ССГ	– стероид-связывающий глобулин
СТГ	– соматотропный гормон
T ₃ _{св.}	– свободный трийодтиронин
T ₄ _{св.}	– свободный тироксин
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
ТБК-АП	– ТБК-активные продукты
Тс	– тестостерон
ТТГ	– тиреотропный гормон
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
Э ₂	– эстрадиол

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арпентьева, М. Р. Психологические аспекты сопровождения лиц с ВИЧ-инфекцией и проблемы репродуктивного здоровья / М. Р. Арпентьева // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : сб. тез. Междунар. науч.-практ. конф. – 2016. – С. 22.
2. Бегишева, Р. Р. Оценка взаимосвязи ДГЭА-С и Г-КСФ на разных стадиях ВИЧ-инфекции / Р. Р. Бегишева // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 217.
3. Беляков, Н. А. Вирус иммунодефицита человека – медицина : руководство для врачей ; 2-е изд. / Н. А. Беляков, М. Р. Бобкова, А. Н. Виноградова. – СПб. : Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 656 с.
4. Беляков, Н. А. Половой путь передачи ВИЧ в развитии эпидемии / Н. А. Беляков, Т. Н. Виноградова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – № 3 (4). – С. 7–19.
5. Беляков, Н. А. Противодействие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, А. С. Бобрешова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – № 9 (2). – С. 82–90.
6. Бойчук, С. В. Цитокины способны регулировать процессы репликации ВИЧ-1 и апоптоза лимфоцитов *in vitro* / С. В. Бойчук, П. Д. Дунаев, И. Г. Мустафин // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 94 (6). – С. 906–910.
7. Вартапетова, Н. В. Репродуктивное здоровье ВИЧ-инфицированных женщин: руководство по оказанию комплексной помощи женщинам с ВИЧ / Н. В. Вартапетова, А. В. Карпушкина. – М., 2006. – 114 с.
8. ВИЧ, коинфекции и сопутствующие заболевания / В. В. Рассохин, А. С. Бобрешова, Н. В. Коновалова, С. В. Огурцова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – № 8 (2). – С. 96–99.

9. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство ; 2-е изд., перераб. и доп. / В. В. Покровский, Е. В. Буравцова, Т. Н. Ермак [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 696 с.
10. ВИЧ-инфекция. Этиология, патогенез, лабораторная диагностика / И. И. Долгушин, О. А. Гизингер, Ю. С. Шишкова [и др.]. – Челябинск, 2015. – 85 с.
11. ВИЧ/СПИД сегодня и рядом. Пособие для людей, принимающих решения / Под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. – СПб. : Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – 96 с.
12. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
13. Гафуров, Ю. Т. Гинекологические заболевания у ВИЧ-инфицированных больных: клинико-лабораторные особенности, принципы диагностики и лечения : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Гафуров Юсиф Тофикович. – М., 2014. – 215 с.
14. Дагаева, Р. М. Клинические и иммунологические особенности больных микст-инфекции ВИЧ+HCV : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Дагаева Раминат Мусаевна. – СПб., 2009. – 186 с.
15. Даренская, М. А. Закономерности изменений процессов ПОЛ–АОЗ и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных сахарным диабетом 1 типа : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.00.16. – Иркутск, 2005. – 24 с.
16. Дианова, Т. В. Заболевания шейки матки у ВИЧ-инфицированных (клиника, диагностика, лечение) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Дианова Татьяна Валерьевна. – Пермь, 2011. – 150 с.
17. Дианова, Т. В. Предраковые заболевания шейки матки у ВИЧ-позитивных женщин / Т. В. Дианова, Е. С. Свердлова // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : сб. тез. Междунар. науч.-практ. конф. – 2016. – С. 244.

18. Диспансерное наблюдение, лечение и профилактика вирусных гепатитов у подростков и взрослых больных ВИЧ-инфекцией: методические рекомендации / А. В. Кравченко, Н. Ю. Ганкина, В. Г. Канестри [и др.]. – М., 2007. – 85 с.

19. Женщины, живущие с ВИЧ: кто они? / А. В. Покровская, Н. В. Козырина, Ю. Ш. Гуцина [и др.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : сб. тез. Междунар. науч.-практ. конф. – 2016. – С. 293.

20. Запорожан, В. Н. Актуальные вопросы репродуктивного здоровья и планирования семьи у ВИЧ-инфицированных женщин / В. Н. Запорожан, С. П. Посохова, Т. В. Попова // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2009. – № 7. – С. 356–362.

21. Интегральный показатель оценки окислительного стресса в крови человека / Л. И. Колесникова, Н. В. Семенова, М. А. Даренская [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – № 157 (6). – С. 680–683.

22. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС. Глобальная статистика ВИЧ за 2019 год [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.

23. Канестри, В. Г. Нарушения функционального состояния системы кроветворения у больных с ВИЧ-инфекцией / В. Г. Канестри // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – № 9 (2). – С. 7–15.

24. Кишечный фактор прогрессирования ВИЧ-инфекции / Г. Р. Хасанова, О. И. Биккинина, В. А. Анохин [и др.] // Успехи современной биологии. – 2020. – № 140 (3). – С. 278–288.

25. Клебанов, Г. И. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г. И. Клебанов, И. В. Бабенкова, Ю. О. Теселкин // Лабораторное дело. – 1988. – № 5. – С. 59–60.

26. Клинико-диагностическое значение оценки показателей системного воспаления у больных с ВИЧ-инфекцией / А. Н. Матузкова, Н. Ю. Пшеничная,

А. Г. Суладзе [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – № 10 (3). – С. 64–71.

27. Клиническое состояние, иммуносупрессия и вирусная активность у пациентов с ВИЧ-инфекцией / О. Н. Леонова, Е. В. Степанова, В. В. Рассохин [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – № 10 (2). – С. 54–58.

28. Кобякова, О. С. Эпидемиология ВИЧ-инфекции: реалии клинической практики / О. С. Кобякова, И. А. Деев, Л. В. Лукашова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – № 12 (1). – С. 113–122.

29. Корнакова, Н. В. Функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием: дис. ... канд. биол. наук: 14.03.03 / Корнакова Наталья Викторовна. – Иркутск, 2008. – 117 с.

30. Костюшов, В. В. Изучение активности ферментов антиоксидантной системы крови при ВИЧ-инфекции / В. В. Костюшов, И. И. Бокал, С. А. Петров // Биомедицинская химия. – 2010. – № 56 (5). – С. 596–601.

31. Кошечкина, Е. Г. Вторичные заболевания в танатогенезе при ВИЧ-инфекции / Е. Г. Кошечкина, В. А. Цинзерлинг // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – № 11 (1). – С. 46–55.

32. Кравченко, Е. Н. Акушерские и перинатальные исходы преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин / Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина, О. А. Яковлева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – № 11 (3). – С. 16–22.

33. Крылова, Т. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика сочетания ВИЧ-инфекции с гепатитом С у беременных женщин и активность перинатальной передачи возбудителей этих инфекций: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Крылова Татьяна Валентиновна. – М., 2009. – 24 с.

34. Кузьмин, В. Н. Вульвовагинальный кандидоз: от традиционных представлений к современным тенденциям / В. Н. Кузьмин // Гинекология. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 50–54.

35. Латышева, И. Б. ВИЧ-инфекция у женщин в РФ / И. Б. Латышева, Е. Е. Воронин // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : сб. тез. Междунар. науч.-практ. конф. – 2016. – С. 9.
36. Леви, Д. Э. ВИЧ и патогенез СПИДа / Д. Э. Леви.– М. : Научный Мир, 2010. – 736 с.
37. Либман, Г. ВИЧ-инфекция / Г. Либман, Х. Дж. Макадон. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 560 с.
38. Манапова, Э. Р. Инфекции, передаваемые половым путем, у ВИЧ-инфицированных пациентов / Э. Р. Манапова, В. Х. Фазылов, А. Т. Бешимов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – № 11 (1). – С. 71–74.
39. Матиевская, Н. В. ВИЧ-инфекция. Оппортунистические инфекции и заболевания: пособие для студентов медицинских университетов и врачей / Н. В. Матиевская, В. М. Цыркунов, Д. Е. Киреев. – М. : БИНОМ, 2016. – 318 с.
40. Мельников, А. С. Женщина и ВИЧ-инфекция, современное состояние проблемы / А. С. Мельников, Е. А. Рукояткина, И. Б. Латышева // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : сб. тез. Междунар. науч.-практ. конф. – 2016. – С. 101.
41. Михалевич, И. М. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1): пособие для врачей / И. М. Михалевич, Т. Н. Юрьева. – Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России, 2015. – 44 с.
42. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Еврейской автономной области / В. О. Котова, О. Е. Троценко, Л. А. Балахонцева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – № 10 (4). – С. 90–99.
43. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) / Л. И. Колесникова, Л. А. Гребенкина, М. А. Даренская, Б. Я. Власов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 58–66.

44. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск : АРТА, 2008. – 284 с.

45. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. – М. : Слово, 2006. – 503 с.

46. Оппортунистические инфекции небактериальной природы как причина летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Часть 1. Цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз / И. Б. Акинфиев, Д. Н. Кубрак, И. П. Балмасова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – № 7 (3). – С. 24–33.

47. Официальная статистика по ВИЧ в России за 2019 год (свежая аналитика, графики) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/epidemiya-vich-spida-v-rossii-2019.html>.

48. Перинатальная профилактика ВИЧ-инфекции в регионах РФ / И. Б. Латышева, К. Н. Додонов, Е. Е. Воронин, А. Г. Рахманова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2012. – № 4 (3). – С. 71–77.

49. Покровский, В. В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, А. В. Покровская // Демографическое обозрение. – 2017. – № 4 (1). – С. 65–82.

50. Программа для расчета коэффициента окислительного стресса на основе параметров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в крови : Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ 2011617323 Рос. Федерация / Колесникова Л. И., Гребенкина Л. А., Олифиренко В. П., Осипова Е. В., Долгих М. И., Курашова Н. А., Даренская М. А. – № 2011615688 ; заявл. 28.07.2011 ; опубли. 21.09.2011. – 1 с.

51. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2015 году / Н. Н. Ладная, В. В. Покровский, Л. А. Дементьева [и др.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : сб. тез. Междунар. науч.-практ. конф. – 2016. – С. 4.

52. Распространенность и генетические варианты вирусного гепатита В у беременных женщин / М. А. Белополюская, В. Ю. Аврутин, Ю. В. Останкова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – № 9 (4). – С. 55–64.

53. Рассохин, В. В. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Эпидемиология, клиника и современные стратегии. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции / В. В. Рассохин, А. С. Бобрешова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – № 9 (4). – С. 106–110.

54. Розенталь, В. В. Подходы к прогнозированию эпидемии ВИЧ-инфекции / В. В. Розенталь, Н. А. Беляков, О. В. Пантелеева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 7–14.

55. Сабанчиева, Ж. Х. Клинико-прогностическое значение оценки функционально-метаболической активности лейкоцитов, среднемoleкулярных пептидов, системы проантиоксидантной защиты крови у больных ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.10 / Сабанчиева Жанета Хусейновна. – М., 2007. – 247 с.

56. Садовникова, В. Н. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у беременных женщин и рожденных ими детей / В. Н. Садовникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 1. – С. 8–13.

57. Симбирцев, А. С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ-1 / А. С. Симбирцев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – № 9 (1). – С. 22–35.

58. Системный анализ патогенеза ВИЧ-инфекции / В. А. Черешнев, С. И. Бажан, Б. А. Бахметьев [и др.] // Успехи современной биологии. – 2012. – Т. 132, № 2. – С. 115–140.

59. Сухих, Г. Т. Репродуктивное здоровье и ВИЧ-инфекция / Г. Т. Сухих, И. И. Баранов. – М. – Тверь : ООО Изд-во «Триада», 2009. – 208 с.

60. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции / Р. К. Хайретдинов, И. Л. Давыдкин, И. В. Куртов [и др.] // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2010. – № 3. – С. 129–131.

61. Трумова, Ж. З. Тенденции распространения ВИЧ-инфекции половым путем / Ж. З. Трумова, С. К. Жангабылов // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : сб. тез. Междунар. науч.-практ. конф. – 2016. – С. 180.

62. Управление репродуктивным поведением у ВИЧ-инфицированных женщин с целью снижения риска перинатальной трансмиссии / Ж. А. Тютенова, А. В. Робота, И. В. Лозовая, Г. У. Тайшикова // Молодой ученый. – 2014. – № 16 (75). – С. 126–131.

63. Федеральный Центр СПИД. Официальная статистика по ВИЧ в России (обновляемая, аналитика, графики) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://spid-vichzppp.ru/statistika/epidemiya-vich-spida-v-rossii-2019.html>.

64. Хасанова, Г. Р. К вопросу о патогенезе ВИЧ-инфекции: роль активации иммунной системы в прогрессировании заболевания / Г. Р. Хасанова, И. Г. Мустафин, В. А. Анохин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 47–52.

65. Черняускене, Р. Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р. Ч. Черняускене, З. З. Варшкявичене, П. С. Грибаускас // Лабораторное дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.

66. Чудинова, Е. Л. Закономерности изменений функционального состояния системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.00 / Чудинова Екатерина Леонидовна. – Иркутск, 2015. – 23 с.

67. Шолохов, Л. Ф. Закономерности и механизмы развития адаптивных и дизадаптивных реакций эндокринной системы : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.03.03 / Шолохов Леонид Фёдорович. – Иркутск, 2004. – 46 с.

68. Яковлева, О. В. Акушерские проблемы у ВИЧ-инфицированных женщин / О. В. Яковлева, Т. Н. Глухова, И. Е. Рогожина // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – № 11 (3). – С. 23–29.

69. Ястребова, Е. Б. Дети, рожденные с ВИЧ: проблемы развития и возможности для здоровой жизни / Е. Б. Ястребова, Л. В. Гугова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – № 8 (4). – С. 94–96.

70. Ястребова, Е. Б. Подходы к решению проблемы передачи ВИЧ от матери к ребенку и сохранения здоровья семьи с учетом медико-социальных характеристик / Е. Б. Ястребова, Т. Н. Виноградова, А. Г. Рахманова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 2. – С. 21–25.

71. Achieving pregnancy safely for HIV-serodiscordant couples: A social ecological approach / H. T. Saleem, M. Narasimhan, J. A. Denison, C. E. Kennedy // Int. AIDS Soc. – 2017. – N 20 (1). – P. 213–231.

72. Adrenal suppression due to an interaction between ritonavir and injected triamcinolone: A case report / K. Dort, S. Padia, B. Wispelwey, C. C. Moore // AIDS Res. Ther. – 2009. – N 6. – P. 10.

73. Agboghroma, C. O. Management of infertility in HIV infected couples: A review / C. O. Agboghroma, O. F. Giwa-Osagie // Afr. J. Reprod. Health. – 2012. – N 16 (4). – P. 13–20.

74. Alterations of ovarian reserve tests in human immunodeficiency virus (HIV)-infected women / J. Ohl, M. Partisani, C. Demangeat [et al.] // Gynécologie Obstétrique & Fertilité. – 2010. – Vol. 38 (5). – P. 313–317.

75. Altered distribution of mucosal NK cells during HIV infection / M. Sips, G. Sciaranghella, T. Diefenbach [et al.] // Mucosal Immunol. – 2012. – N 5 (1). – P. 30–40.

76. Annam, V. Correlation between oxidative stress indices and CD4 counts in HIV infected patients / V. Annam, D. Suresh // J. Infection Disease. – 2005. – Vol. 1, N 2. – P. 110–115.

77. Antiretroviral therapy initiation alters the redox system of asymptomatic HIV-infected individuals: A longitudinal study / K. Tasca, J. T. Caleffi, C. R. Carrea [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. – 2017. – Vol. 2017. – P. 98–113.

78. Assisted reproductive technologies in HIV patients: A comprehensive review of indications, techniques and results / C. Gout, N. Rougier, P. Oger [et al.] // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2011. – N 39 (12). – P. 704–708.

79. Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa / C. Firnhaber, H. Van Le, A. Pettifor [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2010. – N 21 (3). – P. 433–443.

80. Association between vitamin D status, oxidative stress biomarkers and viral load in human immunodeficiency virus type 1 infection / T. Flauzino, A. N. Simao, E. R. D. de Almeida [et al.] // *Curr. HIV Res.* – 2017. – N 15 (5). – P. 336–344.

81. Association of microbial translocation biomarkers with clinical outcome in controllers HIV-infected patients / A. León, L. Leal, B. Torres [et al.] // *AIDS*. – 2015. – N 29 (6). – P. 675–681.

82. Asymptomatic HIV people present different profiles of sCD14, sRAGE, DNA damage, and vitamins, according to the Use of cART and CD4⁺ T cell restoration / K. I. Tasca, C. R. Correa, J. T. Caleffi [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2018. – P. 11.

83. Baecher-Lind, L. E. Infectious disease and reproductive health: A review / L. E. Baecher-Lind, W. C. Miller, A. J. Wilcox // *Obstet. Gynecol. Survey*. – 2010. – N 65 (1). – P. 53–65.

84. Biologic markers of ovarian reserve and reproductive aging: Application in a cohort study of HIV infection in women / D. B. Seifer, E. T. Golub, G. Lambert-Messerlian [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – N 88 (6). – P. 1645–1652.

85. Biomarkers of oxidative stress in HIV seropositive individuals on highly active antiretroviral therapy / A. C. Nsonwu-Anyanwu, E. V. Ighodalo, D. King [et al.] // *Reactive Oxygen Species*. – 2017. – N 3 (9). – P. 197–207.

86. Bons, J. Adrenal disorders in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients / J. Bons, L. Moreau, H. Lefebvre // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2013. – N 74 (5-6). – P. 508–514.

87. Brief report: Hormonal contraception is not associated with reduced ART effectiveness among women initiating ART: Evidence from longitudinal data / R. C. Patel, J. M. Baeten, R. Heffron [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2017. – N 75 (1). – P. 91–96.

88. Brown, T. T. The effects of HIV-1 infection on endocrine organs / T. T. Brown // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 25. – P. 414.

89. Cabrera-Muñoz, E. Role of estradiol and progesterone in HIV susceptibility and disease progression / E. Cabrera-Muñoz, O. T. Hernández-Hernández, I. Camacho-Arroyo // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2012. – N 12 (11). – P. 1049–1054.
90. CD4 count as a predictor of adrenal insufficiency in persons with human immunodeficiency virus infection: How useful? / A. Odeniyi, O. A. Fasanmade, M. O. Ajala, A. E. Ohwovorirole // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – N 17. – P. 1012–1017.
91. CD4⁺/CD8⁺ ratio, age, and risk of serious noncommunicable diseases in HIV-infected adults on antiretroviral therapy / J. L. Castilho, B. E. Shepherd, J. Koethe [et al.] // *AIDS.* – 2016. – N 30 (6). – P. 899–908.
92. CD4⁺ T cell depletion, immune activation and increased production of regulatory T cells in the thymus of HIV-infected individuals / A. Bandera, G. Ferrario, M. Saresella [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – N 5 (5). – P. 107.
93. Cejtin, H. E. Gynecologic issues in the HIV-infected woman / H. E. Cejtin // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2008. – N 22 (4). – P. 709.
94. Choudhury, G. Role of inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: Potential therapeutic interventions / G. Choudhury, W. MacNee // *COPD.* – 2017. – N 14 (1). – P. 122–135.
95. Chrousos, G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in HIV infection and disease / G. P. Chrousos, E. D. Zapanti // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2014. – N 43 (3). – P. 791–806.
96. Chun, T. W. HIV reservoirs: pathogenesis and obstacles to viral eradication and cure / T. W. Chun, A. S. Fauci // *AIDS.* – 2012. – N 26 (10). – P. 1261–1268.
97. Clayton, A. HIV and antiretroviral therapy may affect fertility / A. Clayton // *The AIDS Beacon.* – 2011. – P. 33–36.
98. Combined exercise modulates cortisol, testosterone, and immunoglobulin A levels in individuals living with HIV/AIDS / B. P. Melo, D. A. Guariglia, R. E. Pedro [et al.] // *J. Phys. Act. Health.* – 2019. – N 16 (11). – P. 993–999.

99. Comorbidity and polypharmacy among women living with HIV in British Columbia / M. A. Donaldson, A. R. Campbell, A. Y. Albert [et al.] // *AIDS*. – 2019. – N 33 (15). – P. 2317–2326.

100. Comparison of follicular and luteal phase mucosal markers of HIV susceptibility in healthy women / A. R. Thurman, N. Chandra, N. Yousefieh [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses Actions*. – 2016. – N 32 (6). – P. 547–560.

101. Contributions of HIV infection in the hypothalamus and substance abuse/use to HPT dysregulation / D. Langford, D. Baron, J. Joy [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2011. – N 36 (5). – P. 710–719.

102. Cortisol patterns are associated with T cell activation in HIV / S. Patterson, P. Moran, E. Epel [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – N 8 (7). – P. 63–72.

103. Cost of contraceptive methods to privately insured women in the United States / S. B. Dusetzina, V. K. Dalton, M. E. Chernew [et al.] // *Women's Health Issues*. – 2013. – Vol. 23 (2). – P. 69–71.

104. Cotter, A. G. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: Hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity / A. G. Cotter, W. G. Powderly // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – N 25 (3). – P. 501–515.

105. Couret, J. Reactive oxygen species in HIV infection / J. Couret, T. L. Chang // *EC Microbiol.* – 2016. – N 3 (6). – P. 597–604.

106. Decreased ovarian reserve in HIV-infected women / P. Santulli, D. de Villardi, V. Gayet [et al.] // *AIDS*. – 2016. – N 30 (7). – P. 1083–1088.

107. Deeks, S. G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging / S. G. Deeks // *Ann. Rev. Med.* – 2011. – N 62. – P. 141–155.

108. Desires, need, perceptions, and knowledge of assisted reproductive technologies of HIV-positive women of reproductive age in Ontario / Y. Zhang, S. Margolese, M. Yudin [et al.] // *ISRN Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 85–90.

109. Determination of dehydroepiandrosterone and its biologically active oxygenated metabolites in human plasma evinces a hormonal imbalance during HIV-

TB coinfection / M. B. Vecchione, J. Eiras, G. V. Suarez [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – N 8 (1). – P. 66–72.

110. Does an index composed of clinical data reflect effects of inflammation, coagulation, and monocyte activation on mortality among those aging with HIV? / A. M. Justice, M. S. Freiberg, R. Tracy [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – N 54 (7). – P. 984–994.

111. Effect of histone deacetylase inhibitors on HIV production in latently infected, resting CD4(+) T cells from infected individuals receiving effective antiretroviral therapy / J. Blazkova, T. W. Chun, B. W. Belay [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – N 206 (5). – P. 765–769.

112. Effect of HIV-1 infection and increasing immunosuppression on menstrual function / O. C. Ezechi, A. Jogo, C. Gab-Okafor [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2010. – N 36 (5). – P. 1053–1058.

113. Effect of human immunodeficiency virus-1 infection on treatment outcome of acute salpingitis / N. R. Mugo, J. A. Kiehlbauch, R. Nguti [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – N 107 (4). – P. 807–812.

114. Effect of sex steroid hormones on replication and transmission of major HIV subtypes / V. Ragupathy, K. Devadas, S. Tang [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2013. – N 138. – P. 63–71.

115. Effect of vitamin A and vitamin C supplementation on oxidative stress in HIV and HIV-TB co-infection at Lagos University Teaching Hospital (LUTH) Nigeria / O. Makinde, K. Rotimi, V. Ikumawoyi [et al.] // *Afr. Health Sci.* – 2017. – N 17 (2). – P. 308–314.

116. Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction / H. E. Cejtin, A. Kalinowski, P. Bacchetti [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – N 108 (6). – P. 1423–1431.

117. Effects of long-term testosterone administration in HIV-infected women: A randomized, placebo-controlled trial / S. E. Dolan, M. Collins, H. Lee, S. Grinspoon // *AIDS.* – 2009. – N 23 (8). – P. 951–959.

118. Effects of testosterone replacement in human immunodeficiency virus-infected women with weight loss / H. H. Choi, P. B. Gray, T. W. Storer [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – N 90 (3). – P. 1531–1541.

119. Efficacy and safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: A systematic review and meta-analysis / A. Barnes, D. Riche, L. Mena [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – N 102 (2). – P. 424–434.

120. Endocrine abnormalities in HIV-infected women are associated with peak viral load – the Children and Women: AntiRetrovirals and Markers of Aging (CARMA) Cohort / K. M. Sokalski, J. Chu, A. Y. Mai [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2016. – N 84 (3). – P. 452–462.

121. Endocrine trainees exhibit sensitive but conservative attitudes towards the management of endocrine conditions in HIV patients in Singapore / C. J. Seow, A. W. Chen, W. H. Hoi, R. Dalan // *Endocr. Pract.* – 2017. – N 23 (9). – P. 1072–1076.

122. Enhanced oxidative stress markers and antioxidant imbalance in HIV infection and AIDS patients / P. Pasupathi, T. Ramchandran, P. J. Sindhu [et al.] // *J. Sci. Res.* – 2009. – Vol. 1, N 2. – P. 131–160.

123. Exosome markers associated with immune activation and oxidative stress in HIV patients on antiretroviral therapy / S. Chettimada, D. R. Lorenz, V. Misra [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – N 8 (1). – P. 72–77.

124. Falutz, J. Growth hormone and HIV-infection: Contribution to disease manifestations and clinical implications / J. Falutz // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 25. – P. 530.

125. Ferreira, V. H. Influence of common mucosal co-factors on HIV infection in the female genital tract / V. H. Ferreira, J. S. Kafka, C. Kaushic // *Am. J. Reprod. Immunol. Actions.* – 2014. – N 71 (6). – P. 543–554.

126. Fertility and HIV: Equal opportunity for everyone / E. Kedem, E. Shahar, G. Hassoun, S. Pollack // *Harefuah.* – 2013. – N 152 (4). – P. 235–237.

127. Fertility desires and unmet need for family planning among HIV infected individuals in two HIV clinics with differing models of family planning service

delivery / R. K. Wanyenze, J. Matovu, M. R. Kanya [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2015. – N 15. – P. 1–12.

128. Fertility intentions and interest in integrated family planning services among women living with HIV in Nyanza Province, Kenya: A qualitative study / E. K. Harrington, S. J. Newmann, M. Onono [et al.] // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–8.

129. Fertility intentions of women of reproductive age living with HIV in British Columbia, Canada / G. Ogilvie, A. Palepu, V. P. Remple [et al.] // *AIDS*. – 2007. – Vol. 21. – P. 83–88.

130. Frontline science: c-Myc regulates P-selectin glycoprotein ligand-1 expression in monocytes during HIV-1 infection / R. Connor, L. D. Jones, X. Qiu [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2017. – N 102 (4). – P. 953–964.

131. Gender identity, hormone therapy, and cardiovascular disease risk / C. Martinez, R. Rikhi, T. Haque [et al.] // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2020. – N 45 (5). – P. 100–110.

132. George, M. M. Human immune deficiency virus (HIV) infection and the hypothalamic pituitary adrenal axis / M. M. George, A. Bhangoo // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2013. – N 14 (2). – P. 105–112.

133. Glutathione as a marker for human disease / G. Teskey, R. Abraham, R. Cao [et al.] // *Adv. Clin. Chem.* – 2018. – N 87. – P. 141–159.

134. Glutathione, glutathione peroxidase and some hematological parameters of HIV-seropositive subjects attending clinic in University of Calabar teaching hospital, Calabar, Nigeria / S. B. Coco-Bassey, E. A. Asemota, H. U. Okoroiwu [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – N 944. – P. 135–146.

135. Gosselin, J. T. Life after HIV: examination of HIV serodiscordant couples' desire to conceive through assisted reproduction / J. T. Gosselin, M. V. Sauer // *AIDS Behav.* – 2011. – N 15 (2). – P. 469–478.

136. Greuter, T. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: New pathophysiological insights / T. Greuter, V. H. Shah // *Gastroenterol.* – 2016. – N 51 (6). – P. 511–519.

137. Guidelines to support HIV-affected individuals and couples to achieve pregnancy safely: Update 2018 / N. E. Davies, G. Ashford, L. G. Bekker [et al.] // *South Afr. J. HIV Med.* – 2018. – N 19 (1). – P. 915.

138. Gupta, S. M. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis / S. M. Gupta, J. Mania-Pramanik // *J. Biomed Sci.* – 2019. – N 26. – P. 28–33.

139. Haberl, A. How does HIV affect the reproductive choices of women of childbearing age? / A. Haberl, A. Reitter // *Antiviral Therapy.* – 2013. – N 18 (2). – P. 35–44.

140. Hantsoo, L. Glucocorticoid-immune response to acute stress in women and men living with HIV / L. Hantsoo, S. Kornfield // *J. Behav. Med.* – 2019. – N 42 (6). – P. 1153–1158.

141. Hel, Z. Sex steroid hormones, hormonal contraception, and the immunobiology of human immunodeficiency virus-1 infection / Z. Hel, E. Stringer, J. Mestecky // *Endocr. Rev.* – 2010. – N 31 (1). – P. 79–97.

142. Hensley-McBain, T. The dual role of neutrophils in HIV infection / T. Hensley-McBain, N. R. Klatt // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2018. – N 15 (1). – P. 1–10.

143. Herpes simplex virus type 2 associated with HIV infection among New York heterosexuals living in high-risk areas / H. Hagan, S. M. Jenness, T. Wendel [et al.] // *Int. J. STD AIDS.* – 2010. – N 21 (8). – P. 580–583.

144. Herrera, S. HIV, cancer, and the microbiota: Common pathways influencing different diseases / S. Herrera, J. Martínez-Sanz, S. Serrano-Villar // *Front Immunol.* – 2019. – N 10. – P. 14–26.

145. High prevalence of abnormal menstruation among women living with HIV in Canada / C. Valiaveetil, M. Loutfy, V. L. Kennedy [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – N 14 (12). – P. 26–29.

146. Hissin, P. J. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P. J. Hissin, R. Hilf // *Anal. Biochem.* – 1976. – Vol. 74, N 1. – P. 214–226.

147. HIV and pregnancy: maternal and neonatal evolution / D. Cecchini, A. Ureana, P. Trinidad [et al.] // *Medicina (B. Aires)*. – 2011. – N 71 (5). – P. 432–436.
148. HIV epidemic among pregnant women in China, 2016: Trend and spatial analysis / J. R. Jiang, Y. B. Zhou, H. T. Li [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2018. – N 98 (41). – P. 3360–3364.
149. HIV infection, antiretroviral therapy, and measures of endothelial function, inflammation, metabolism, and oxidative stress / A. Dysangco, Z. Liu, J. H. Stein [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – N 12 (8). – P. 23–30.
150. HIV protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggesting a potential mechanism contributing to fetal growth restriction / E. Papp, H. Mohammadi, M. R. Loufty [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – N 211 (1). – P. 10–18.
151. HIV, reproductive aging, and health implications in women: A literature review / D. M. Conde, E. T. Silva, W. N. Amaral [et al.] // *Menopause*. – 2009. – N 16 (1). – P. 199–213.
152. HIV-1 gp120 and morphine induced oxidative stress: Role in cell cycle regulation / T. Samikkannu, D. Ranjith, K. V. K. Rao [et al.] // *Front Microbiol.* – 2015. – N 6. – P. 614–620.
153. HIV-1 heterosexual transmission and association with sexually transmitted infections in the era of treatment as prevention / M. Gonçalves de Melo, E. Sprinz, P. M. Gorbach [et al.] // *NT J. Infect. Dis.* – 2019. – N 87. – P. 128–134.
154. HIV-1 or hepatitis C chronic infection in serodiscordant infertile couples has no impact on infertility treatment outcome / N. Prisant, R. Tubiana, G. Lefebvre [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – N 93 (3). – P. 1020–1023.
155. HIV-1 Tat protein induces DNA damage in human peripheral blood B-lymphocytes via mitochondrial ROS production / R. El-Amine, D. Germini, V. V. Zakharova [et al.] // *Redox Biol.* – 2018. – N 15. – P. 97–108.
156. HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension / T. Reiberger, A. Ferlitsch, W. Sieghart [et al.] // *J. Viral Hepat.* – 2010. – N 17 (6). – P. 400–409.

157. Hladik, F. HIV infection of the genital mucosa in women / F. Hladik, T. J. Hope // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2009. – N 6 (1). – P. 20–28.
158. Hoffmann, C. J. Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients / C. J. Hoffmann, T. T. Brown // *AIDS.* – 2007. – N 45. – P. 488–494.
159. Hormonal influence on HIV-1 transmission in the female genital tract: New insights from systems biology / H. A. Dupont, J. Lam, M. W. Woods [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – N 80 (2). – P. 130–139.
160. Hruz, P. W. HIV and endocrine disorders / P. W. Hruz // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2014. – N 43 (3). – P. 16–19.
161. Human immunodeficiency virus endocrinopathy / U. Sinha, N. Sengupta, P. Mukhopadhyay, K. S. Roy // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2011. – N 15 (4). – P. 251–260.
162. Human immunodeficiency virus infection and diverse physical health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies / I. Grabovac, N. Veronese, S. Stefenac [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – N 70 (9). – P. 1809–1815.
163. Human papillomavirus infection and cervical cytology in HIV-infected and HIV-uninfected Rwandan women / D. K. Singh, K. Anastos, D. R. Hoover [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2009. – N 12. – P. 51–61.
164. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women / L. Denny, R. Boa, A. L. Williamson [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – N 111 (6). – P. 1380–1387.
165. Ibeh, B. O. Lipid peroxidation correlates with HIVmRNA in serodiscordant heterosexual HIV partners of Nigerian origin / B. O. Ibeh, O. Obidoa, C. Nwuke // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2011. – N 26 (3). – P. 249–256.
166. Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen / A. L. Brass, D. M. Dykxhoorn, Y. Benita [et al.] // *Science.* – 2008. – N 319 (5865). – P. 921–926.
167. Impact of CD4+ lymphocytes and HIV infection on anti-Müllerian hormone levels in a large cohort of HIV-infected and HIV-uninfected women / R. Scherzer,

P. Bacchetti, G. Messerlian [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – N 73 (3). – P. 273–284.

168. Impact of hepatitis C viral replication on CD4⁺ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy / M. Potter, A. Oduyungbo, H. Yang [et al.] // *AIDS.* – 2010. – N 24 (12). – P. 1857–1865.

169. Impact of thyroid function abnormalities on reproductive hormones during menstrual cycle in premenopausal HIV infected females at NAUTH, Nnewi, Nigeria / N. R. Ukibe, S. N. Ukibe, O. F. Emelumadu [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – N 12 (7). – P. 26–32.

170. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis / F. C. Camini, C. C. da Silva Caetano, L. T. Almeida, C. L. de Brito Magalhães // *Arch. Virol.* – 2017. – N 162 (4). – P. 907–917.

171. In macrophages, HIV-1 assembles into an intracellular plasma membrane domain containing the tetraspanins CD81, CD9, and CD53 / M. Deneka, A. Pelchen-Matthews, R. Byland [et al.] // *J. Cell Biol.* – 2007. – N 177 (2). – P. 329–341.

172. Increased degranulation of immune cells is associated with higher cervical viral load in HIV-infected women / V. Saxena, M. Ghate, S. Bichare [et al.] // *AIDS.* – 2018. – N 32 (14). – P. 1939–1949.

173. Increased levels of inflammatory cytokines in the female reproductive tract are associated with altered expression of proteases, mucosal barrier proteins, and an influx of HIV-susceptible target cells / K. B. Arnold, A. Burgener, K. Birse [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2016. – N 9 (1). – P. 194–205.

174. Increased prevalence of sexually transmitted viral infections in women: the role of female sex hormones in regulating susceptibility and immune responses / C. Kaushic, K. L. Roth, V. Anipindi, F. Xiu // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – N 88 (2). – P. 204–209.

175. Increased regression and decreased incidence of HPV-related cervical lesions among HIV-infected women on HAART / D. H. Adler, L. Kakinami, T. Modisenyane [et al.] // *AIDS.* – 2012. – N 26 (13). – P. 1645–1652.

176. Influence of acute-phase inflammatory response on serum levels of retinol and retinol binding protein in HIV/AIDS patients / F. F. Neves, J. F. Figueiredo, A. A. Jordão Júnior, H. Vannucchi // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2010. – N 43 (1). – P. 23–26.

177. Influence of HIV infection and the use of antiretroviral therapy on selenium and selenomethionine concentrations and antioxidant protection / L. M. Watanabe, F. Barbosa Júnior, A. A. Jordão, A. M. Navarro // *Nutrition.* – 2016. – N 32 (11-12). – P. 1238–1242.

178. Integrating reproductive health into HIV care of women in the United States: It is time / C. K. Burr, R. S. Fry, S. Weber [et al.] // *AIDS.* – 2009. – Vol. 23, № 14. – P. 1928–1930.

179. Investigation of the levels of oxidative stress parameters in HIV and HIV-TB co-infected patients / O. Awodele, S. O. Olayemi, J. A. Nwite, T. A. Adeyemo // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2012. – N 6 (1). – P. 79–85.

180. Is ovarian function impaired in HIV patients? A clinical pilot study in Burkina Faso / N. Willems, C. Lemoine, C. Liesnard [et al.] // *Rev. Med. Brux.* – 2013. – N 34 (5). – P. 397–404.

181. Islam, S. Outcome of pregnancy in HIV-positive women planned for vaginal delivery under effective antiretroviral therapy / S. Islam, V. Oon, P. Thomas // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – N 30 (1). – P. 38–40.

182. Joseph, O. Pregnancy outcome among HIV positive women receiving antenatal HAART versus untreated maternal HIV infection / O. Joseph, O. Biodun, E. Michael // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2011. – N 21 (6). – P. 356–359.

183. Kalra, S. Human immunodeficiency virus and the endocrine system / S. Kalra, H. Sleim, N. Kotwal // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2011. – N 15 (4). – P. 231–233.

184. Kanapathipillai, R. Human immunodeficiency virus and menopause / R. Kanapathipillai, M. Hickey, M. Giles // *Menopause.* – 2013. – N 20 (9). – P. 983–990.

185. Kashou, A. H. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of HIV/AIDS / A. H. Kashou, A. Agarwal // *The Open Reproductive Science Journal*. – 2011. – N 3. – P. 154–161.
186. Kibirique, D. Endocrine and metabolic abnormalities among HIV-infected patients: A current review / D. Kibirique, R. Ssekitooleko // *Int. J. STD AIDS*. – 2013. – N 24. – P. 603–611.
187. Kim, A. Y. Coinfection with HIV-1 and HCV – a one-two punch / A. Y. Kim, R. T. Chung // *Gastroenterology*. – 2009. – N 137 (3). – P. 795–814.
188. King, E. M. HIV and amenorrhea: A meta-analysis / E. M. King, A. Y. Albert, M. C. M. Murray // *AIDS*. – 2019. – N 33 (3). – P. 483–491.
189. Klinge, C. M. Dehydroepiandrosterone research: Past, current, and future / C. M. Klinge, B. J. Clark, R. A. Prough // *Vitam. Horm.* – 2018. – N 108. – P. 1–28.
190. Kolgiri, V. Association of metabolic syndrome and oxidative DNA damage in HIV/AIDS patients / V. Kolgiri, V. Nagar, V. Patil // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2018. – N 33 (3). – P. 273–281.
191. Kolgiri, V. Correlation of total antioxidant status (TAS) with DNA damage in HIV/AIDS patients / V. Kolgiri, V. W. Patil, V. Nagar // *Int. J. Pharm.* – 2016. – N 8. – P. 240–244.
192. Kushnir, V. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals / V. Kushnir, W. Lewis // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96 (3). – P. 546–553.
193. LeRoith, D. Endocrinology and metabolism clinics of North America. HIV and endocrine disorders / D. LeRoith // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2014. – N 43 (3). – P. 13–17.
194. LeRoith, D. Pituitary disorders / D. LeRoith // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2015. – N 44 (1). – P. 17–20.
195. Lipoprotein concentration, particle number, size and cholesterol efflux capacity are associated with mitochondrial oxidative stress and function in an HIV positive cohort / N. I. Parikh, M. Gerschenson, K. Bennett [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – N 239 (1). – P. 50–54.

196. Liver fibrosis in HIV-infected individuals on long-term antiretroviral therapy: Associated with immune activation, immunodeficiency and prior use of didanosine / K. W. Kooij, F. W. N. M. Wit, R. A. van Zoest [et al.] // *AIDS*. – 2016. – N 30 (11). – P. 1771–1780.

197. Lo, J. Adrenal function in HIV infection / J. Lo, S. K. Grinspoon // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* – 2010. – N 17. – P. 205–209.

198. Louboutin, J. P. Gene delivery of antioxidant enzymes in HIV-1-associated neurocognitive disorder / J. P. Louboutin, D. S. Strayer // *AIDS*. Academic Press. – 2018. – P. 107–123.

199. Low prevalence of symptomatic thyroid diseases and thyroid cancers in HIV-infected patients / M. Properzi, T. D. Giustina, S. Mentasti [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – N 9 (1). – P. 194–205.

200. Lower reproductive outcomes of oocyte donation cycles in HIV-infected women regardless of viral load and antiretroviral treatment / D. Mataro, D. Garcia, O. Coll [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104 (3). – P. 60.

201. Major differences in assisted reproductive treatments offered to HIV-1 infected patients in the Nordic countries / M. Wessman, K. Westling, I. Aho [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2012. – N 44 (5). – P. 402–404.

202. Makwe, C. C. Sexual and reproductive health in HIV serodiscordant couples / C. C. Makwe, O. F. Giwa-Osagie // *Afr. J. Reprod. Health.* – 2013. – N 17 (4). – P. 99–106.

203. Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease / I. Koutsounas, G. Kaltsa, S. I. Siakavellas, G. Bamias // *World J. Hepatol.* – 2015. – N 7 (20). – P. 2264–2273.

204. Mazer, N. A. Testosterone deficiency in women: etiologies, diagnosis, and emerging treatments / N. A. Mazer // *Int. J. Fertil.* – 2002. – N 47 (2). – P. 77–86.

205. Measuring glutathione redox potential of HIV-1-infected macrophages / M. Bhaskar, S. Z. Munshi, S. Z. Khan [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2015. – N 290 (2). – P. 1020–1038.

206. Menstrual cycle effects on cortisol responsivity and emotional retrieval following a psychosocial stressor / P. M. Maki, K. L. Mordecai, L. H. Rubin [et al.] // *Horm. Behav.* – 2015. – N 74. – P. 201–208.

207. Metabolic disorders in HIV-infected adolescents receiving protease inhibitors / J. Santiprabhob, S. Tanchaweng, S. Maturapat [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – P. 1–14.

208. Metabolic syndrome and endocrine status in HIV-infected transwomen / J. D. Pommier, C. Laouenan, F. Michard [et al.] // *AIDS Actions.* – 2019. – N 33 (5). – P. 855–865.

209. Micronutrient supplementation in adults with HIV infection / M. E. Visser, S. Durao, D. Sinclair [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – N 5 (5). – P. 12–20.

210. Minu, M. Human immune deficiency virus (HIV) infection and the hypothalamic pituitary adrenal axis / M. Minu, A. Bhangoo // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2013. – Vol. 14 (2). – P. 105–112.

211. Mirza, F. S. Endocrinological aspects of HIV infection / F. S. Mirza, P. Luthra, L. Chirch // *J. Endocrinol. Invest.* – 2018. – Vol. 41, N 8. – P. 881–899.

212. Misra, H. P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H. P. Misra, I. Fridovich // *J. Biol. Chem.* – 1972. – Vol. 247. – P. 3170–3175.

213. Molecular signatures of immune activation and epithelial barrier remodeling are enhanced during the luteal phase of the menstrual cycle: Implications for HIV susceptibility / K. Birse, K. B. Arnold, R. M. Novak [et al.] // *J. Virol. Actions.* – 2015. – N 89 (17). – P. 8793–8805.

214. Naing, C. Comparative effectiveness of anti-viral drugs with dual activity for treating hepatitis B and HIV co-infected patients: A network meta-analysis / C. Naing, Y. Poovorawan, K. S. Tong // *BMC Infect. Dis.* – 2018. – N 18 (1). – P. 564.

215. Natural killer cells in HIV-1 infection and therapy / J. Mikulak, F. Oriolo, E. Zaghi [et al.] // *AIDS.* – 2017. – N 31 (17). – P. 2317–2330.

216. Nkengfack, G. N. Effects of antioxidants on CD4 and viral load in HIV-infected women in sub-Saharan Africa – Dietary supplements vs. local diet / G. N. Nkengfack, J. N. Torimiro, H. Englert // *Int. J. Vit. Nutr. Res.* – 2012. – Vol. 82. – P. 63–72.

217. Norbiato, G. Endocrine, metabolic, and immunologic components of HIV infection / G. Norbiato // *Ann. N.-Y. Acad. Sci. Actions.* – 2012. – N 1262. – P. 51–55.

218. Noureldeen, A. F. Thyroid function in newly diagnosed HIV-infected patients / A. F. Noureldeen, S. Y. Qusti, G. M. Khoja // *Toxicol. Ind. Health.* – 2014. – N 30 (10). – P. 919–925.

219. Occurrence of hypocortisolism in HIV patients: Is the picture changing? / I. E. Akase, A. G. Habib, A. G. Bakari [et al.] // *Ghana Med. J. Actions.* – 2018. – N 52 (3). – P. 147–152.

220. Occurrence, patterns and predictors of hypogonadism in patients with HIV infection in India / D. Dutta, L. K. Sharma, N. Sharma [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2017. – N 145 (6). – P. 804–814.

221. Oxidant/antioxidant status in patients with chronic HIV infection / S. Coaccioli, G. Crapa, M. Fantera [et al.] // *Clin. Ter.* – 2010. – N 161 (1). – P. 55–58.

222. Oxidant stress is increased during treatment of human immunodeficiency virus infection / T. Hulgan, J. Morrow, R. T. D'Aquila [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 37 (12). – P. 1711–1717.

223. Oxidative stress and HIV infection: target pathways for novel therapies? / S. Aquaro, F. Scopelliti, M. Pollicita, C. F. Perno // *Future HIV Therapy.* – 2008. – N 2 (4). – P. 327–338.

224. Oxidative stress during HIV Infection: Mechanisms and consequences / A. V. Ivanov, V. T. Valuev-Elliston, O. N. Ivanova [et al.] // *Oxid. Med. Cell Longev* – 2016. – P. 18.

225. Oxidative stress predicts all-cause mortality in HIV-infected patients / M. Masiá, S. Padilla, M. Fernández [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – N 11 (4). – P. 15–20.

226. Parsa, A. HIV and thyroid dysfunction / A. Parsa, A. Bhangoo // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2013. – N 14 (2). – P. 127–131.

227. Phillips, S. J. The safety of hormonal contraceptives for women living with HIV and their sexual partners / S. J. Phillips, C. B. Polis, K. M. Curtis // *Contraception*. – 2016. – N 93 (1). – P. 11–16.

228. Pitsos, M. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis / M. Pitsos, J. Skurnick, D. Heller / *J. Reprod. Med.* – 2009. – N 54 (6). – P. 373–377.

229. Plasma inflammatory biomarkers link to diffusion tensor imaging metrics in virally suppressed HIV-infected individuals / K. P. Chang, A. Thomas, Y. Cobigo [et al.] // *AIDS*. – 2020. – N 34 (2). – P. 203–213.

230. Poblador, A. F. Patient with testosterone deficit syndrome and HIV infection / A. F. Poblador // *Arch. Esp. Urol.* – 2013. – N 66 (7). – P. 696–702.

231. Postpartum contraceptive preferences of HIV-infected women in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) and scheduled cesarean deliveries / M. G. Tuuli, T. H. Duong, N. P. Yost [et al.] // *Contraception*. – 2011. – N 84 (2). – P. 150–154.

232. Preedy, V. R. HIV/AIDS: oxidative stress and dietary antioxidants / V. R. Preedy, R. R. Watson. – 2017. – 267 p.

233. Pregnancy outcomes in women with advanced HIV infection in Italy / S. Baroncelli, E. Tamburrini, M. Ravizza [et al.] // *AIDS Patient Care STDS*. – 2011. – N 25 (11). – P. 639–645.

234. Preterm birth and fetal growth restriction in HIV-infected Brazilian pregnant women / H. L. Dos Reis, K. da Silva Araujo, L. P. Ribeiro [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 2015. – N 57 (2). – P. 111–120.

235. Prevalence and influencing factors of thyroid dysfunction in HIV-infected patients / S. Ji, C. Jin, S. Höxtermann [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 387–397.

236. Prevalence and predictors of thyroid dysfunction in patients with HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome: An Indian perspective / N. Sharma, L. K. Sharma, D. Dutta [et al.] // *J. Thyroid Res.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 517–520.

237. Prevalence of prolonged amenorrhea in HIV-infected women: Results from the Italian DIDI study / P. Cicconi, A. Ammassari, N. Ladisa [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2012. – N 61 (2). – P. 19–21.

238. Productive replication of hepatitis C virus in perihepatic lymph nodes *in vivo*: Implications of HCV lymphotropism / S. Pal, D. G. Sullivan, S. Kim [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – N 130 (4). – P. 1107–1116.

239. Progesterone augments cell susceptibility to HIV-1 and HIV-1/HSV-2 co-infections / V. Ragupathy, W. Xue, J. Tan [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2016. – N 57 (3). – P. 185–199.

240. Rajasuriar, R. Impact of antiretroviral therapy (ART) timing on chronic immune activation/inflammation and end-organ damage / R. Rajasuriar, E. Wright, S. R. Lewin // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2015. – N 10 (1). – P. 35–42.

241. Rechten, A. Sexual dimorphism in HIV-1 infection / A. Rechten, M. Altfeld // *Semin. Immunopathol. Actions.* – 2019. – N 41 (2). – P. 195–202.

242. Reduced fertility among HIV-infected women associated with viral load in Rakai district, Uganda / R. H. Nguyen, S. J. Gange, F. Wabwire-Mangen [et al.] // *Int. J. STD AIDS.* – 2006. – N 17 (12). – P. 842–846.

243. Reduced testosterone levels in human immunodeficiency virus-infected women with weight loss and low weight HIV/AIDS / J. S. Huang, S. J. Wilkie, S. Dolan [et al.] // *CID.* – 2003. – N 36. – P. 499–506.

244. Reproductive assistance in HIV serodiscordant couples / V. Savasi, L. Mandia, A. Laoreti, I. Cetin // *Hum. Reprod. Update.* – 2013. – N 19 (2). – P. 136–150.

245. Reproductive outcomes of HIV seropositive women treated by assisted reproduction / S. K. Nurudeen, L. C. Grossman, L. Bourne [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt.).* – 2013. – N 22 (3). – P. 243–249.

246. Retinol-binding protein 4 (RBP4), a potential biomarker of frailty in HIV-infected people on stable antiretroviral therapy / J. R. Blanco, L. Romero, E. Ramalle-Gómara [et al.] // *HIV Med.* – 2020. – N 21 (6). – P. 358–364.

247. Role of glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) genes deletion in susceptibility to HIV-1 disease progression / F. Djigma, P. Sorgho, S. T. Soubeiga [et al.] // *J. Biosci. Medicin.* – 2020. – N 8. – P. 41–54.

248. Role of metabolic syndrome and antiretroviral therapy in adiponectin levels and oxidative stress in HIV-1 infected patients / H. A. Morimoto, A. N. Simão, E. R. D. de Almeida [et al.] // *Nutrition.* – 2014. – N 30. – P. 1324–1330.

249. Rotman, Y. Coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: virological, immunological, and clinical outcomes / Y. Rotman, T. J. Liang // *J. Virol.* – 2009. – N 83 (15). – P. 7366–7374.

250. Safety and effectiveness of antiretroviral therapies for HIV-infected women and their infants and children: Protocol for a systematic review and network meta-analysis / A. C. Tricco, J. Antony, V. A. Angeliki [et al.] // *Syst. Rev.* – 2014. – N 25. – P. 35–41.

251. Salivary antioxidant and oxidative stress marker levels in HIV-positive individuals / S. V. Amjad, P. Davoodi, M. T. Goodarzi [et al.] // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2019. – N 22 (1). – P. 59–64.

252. Sanjosé, S de. The natural history of human papillomavirus infection / S. de Sanjosé, M. Brotons, M. A. Pavón // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – N 47. – P. 2–13.

253. Scale up use of family planning services to prevent maternal transmission of HIV among discordant couples: A cross-sectional study within a resource-limited setting / M. Kuete, H. F. Yuan, A. L. T. Kemayou [et al.] // *Patient Prefer. Adherence.* – 2016. – N 10. – P. 1967–1977.

254. Self-collection of vaginal swabs for the detection of Chlamydia, gonorrhoea, and trichomoniasis: Opportunity to encourage sexually transmitted disease testing among adolescents / H. C. Wiesenfeld, D. L. Lowry, R. P. Heine [et al.] // *Sex. Transm. Dis.* – 2001. – N 28 (6). – P. 321–325.

255. Senise, J. The management of HIV-infected pregnant women / J. Senise, S. Bonafé, A. Castelo // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2012. – N 24 (6). – P. 395–401.

256. Serum total antioxidant capacity status of HTLV-1 infected patients / S. Shomali, F. Z. Avval, R. Boostani [et al.] // *Acta Virol.* – 2015. – N 59 (2). – P. 199–203.

257. Sharma, B. Oxidative stress in HIV patients receiving antiretroviral therapy / B. Sharma // *Curr. HIV Res.* – 2014. – N 12 (1). – P. 13–21.

258. Shashidhar, P. K. Low dose adrenocorticotrophic hormone test and adrenal insufficiency in critically ill acquired immunodeficiency syndrome patients / P. K. Shashidhar, G. V. Shashikala // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – N 16. – P. 389–394.

259. Short communication: oxidative stress in HIV-infected individuals: A cross-sectional study / A. Wanchu, S. V. Rana, S. Pallikkuth, R. K. Sachdeva // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2009. – N 25 (12). – P. 1307–1311.

260. Small for gestational age birth outcomes in pregnant women with perinatally acquired HIV / J. Jao, K. M. Sigel, K. T. Chen [et al.] // *AIDS.* – 2012. – N 26 (7). – P. 855–859.

261. Sordo del Castillo, L. Biological, psychosocial, therapeutic and quality of life inequalities between HIV-positive men and women – a review from a gender perspective / L. Sordo del Castillo, I. Ruiz-Pérez, A. O. de Labry Lima // *AIDS Rev.* – 2010. – N 12 (2). – P. 113–120.

262. Sustained viral suppression and higher CD4+ T-cell count reduces the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positive women / D. Konopnicki, Y. Manigart, C. Gilles [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2013. – N 207 (11). – P. 1723–1729.

263. Taye, S. Impact of hepatitis C virus co-infection on HIV patients before and after highly active antiretroviral therapy: An immunological and clinical chemistry observation, Addis Ababa, Ethiopia / S. Taye, M. Lakew // *BMC Immunol.* – 2013. – N 14. – P. 23–30.

264. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guideline / S. Bhasin, G. R. Cunningham, F. J. Hayes [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – N 95 (6). – P. 2536–2559.

265. The effect of different combination therapies on oxidative stress markers in HIV infected patients in Cameroon / J. Ngondi, J. Oben, D. M. Forkah [et al.] // *AIDS Res. Ther.* – 2006. – Vol. 3. – P. 19.

266. The effect of HIV infection and HAART on inflammatory biomarkers in a population-based cohort of women / S. M. Keating, E. T. Golub, M. Nowicki [et al.] // *AIDS.* – 2011. – Vol. 25, N 15. – P. 1823–1832.

267. The effect of relaxation interventions on cortisol levels in HIV-seropositive women / D. Jones, M. Owens, M. Kumar [et al.] // *J. Int. Assoc. Provid AIDS Care.* – 2014. – N 13 (4). – P. 318–323.

268. The evolving facets of bacterial vaginosis: Implications for HIV transmission / L. R. McKinnon, S. L. Achilles, C. S. Bradshaw [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2019. – N 35 (3). – P. 219–228.

269. The prevalence and clinical profile of adrenocortical deficiency among HIV infected persons in Northern Nigeria / I. E. Akase, A. G. Habib, A. G. Bakari [et al.] // *Afr. Health Sci. Actions.* – 2019. – N 19 (2). – P. 1947–1952.

270. The relation between long-term cortisol levels and the metabolic syndrome in HIV-infected patients / T. Langerak, L. W. J. van den Dries, V. L. Wester [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* – 2015. – N 83 (2). – P. 167–172.

271. The relationship between sex hormones, the vaginal microbiome and immunity in HIV-1 susceptibility in women / J. M. Wessels, A. M. Felker, H. A. Dupont, C. Kaushic // *Dis. Model Mech.* – 2018. – N 11 (9). – P. 35–41.

272. The role of nuclear medicine in the staging and management of human immune deficiency virus infection and associated diseases / A. O. Ankrah, A. W. J. M. Glaudemans, H. C. Klein [et al.] // *Nucl. Med. Mol. Imaging Actions.* – 2017. – N 51 (2). – P. 127–139.

273. The role of sex hormones and the tissue environment in immune protection against HIV in the female reproductive tract / C. R. Wira, M. Rodriguez-Garcia, Z. Shen [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – N 72 (2). – P. 171–181.

274. The study of gonadal hormonal abnormalities and sexual dysfunction in HIV positive females: An exploratory study / B. Muthiah, A. Kallikadavil, R. Shivaswamy, V. B. Menon // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – N 10 (4). – P. 4–11.

275. Thyroid dysfunction among HIV infected patients / M. S. Báez, A. Z. Silva, M. I. López Benavides, G. Wilson // *Rev. Med. Chil.* – 2016. – N 144 (3). – P. 333–340.

276. Thyroid screening in HIV-infected patients with antiretroviral therapy / M. Hatzl, A. Öllinger, M. Geit [et al.] // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2015. – N 127 (15-16). – P. 601–605.

277. Total antioxidant status and lipid peroxidation in HIV-1 infected patients in a rural area of south western Nigeria / P. S. Ogunro, T. O. Ogungbamigbe, M. O. Ajala, B. E. Egbewale // *Afr. J. Med. Med. Sci.* – 2005. – N 34 (3). – P. 221–225.

278. Vaginal infections in human immunodeficiency virus-infected women / P. M. Oliveira, R. E. Mascarenhas, S. R. Ferrer [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2008. – N 30 (3). – P. 121–126.

279. Varthakavi, P. K. Thyroid dysfunction in HIV-AIDS / P. K. Varthakavi // *JAPI.* – 2009. – N 57. – P. 503–504.

280. Venkatesh, K. K. Anatomic and hormonal changes in the female reproductive tract immune environment during the life cycle: Implications for HIV/STI prevention research / K. K. Venkatesh, S. Cu-Uvin // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – N 71 (6). – P. 495–504.

281. Vermund, S. H. Impact of HIV on human papilloma virus-mediated cervical disease progression / S. H. Vermund, K. F. Kelley // *AIDS.* – 2018. – N 32 (12). – P. 1715–1717.

282. Vitali, D. Role of sex hormones and the vaginal microbiome in susceptibility and mucosal immunity to HIV-1 in the female genital tract / D. Vitali, J. M. Wessels, C. Kaushic // *AIDS Res. Ther.* – 2017. – N 14 (1). – P. 39.

283. Vitamin A and beta-carotene concentrations in adults with HIV/AIDS on highly active antiretroviral therapy / D. J. Kaio, P. H. Rondó, J. M. P. Souza [et al.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* – 2013. – N 59 (6). – P. 496–502.

284. Vitamin A and D deficiencies associated with incident tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in multinational case-cohort study / M. W. Tenforde, A. Yadav, D. W. Dowdy [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2017. – N 75 (3). – P. 71–79.

285. Vitamin A, vitamin E, iron and zinc status in a cohort of HIV-infected mothers and their uninfected infants / J. P. Monteiro, M. L. Santos Cruz, M. M. Mussi-Pinhata [et al.] // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2014. – N 47 (6). – P. 692–700.

286. Vitamin E concentrations in adults with HIV/AIDS on highly active antiretroviral therapy / D. Kaio, P. H. Rondó, L. A. Luzia [et al.] // *Nutrients.* – 2014. – N 6 (9). – P. 3641–3652.

287. Ward, H. Contribution of sexually transmitted infections to the sexual transmission of HIV / H. Ward, M. Ronn // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2010. – N 5 (4). – P. 305–310.

288. Weinstein, T. L. Relationship between stress and clinical outcomes for persons living with HIV/AIDS: A systematic review of the global literature / T. L. Weinstein, X. Li // *AIDS Care.* – 2016. – N 28 (2). – P. 160–169.

289. Williams, A. A. HIV/HAART-associated oxidative stress is detectable by metabolomics / A. A. Williams, L. J. Sitole, D. Meyer // *Mol. Biosyst.* – 2017. – N 13 (11). – P. 2202–2217.

290. Women and HIV infection: The makings of a midlife crisis / N. Santoro, M. Fan, B. Maslow, E. Schoenbaum // *Maturitas.* – 2009. – N 64 (3). – P. 160–164.

291. Women infected with HIV and the impact of associated sexually transmitted infections / S. Reda, F. A. Gonçalves, M. M. Mazepa, N. S. De Carvalho // *NT J. Gynaecol. Obstet.* – 2018. – N 142 (2). – P. 143–147.

292. Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: A case-control study / C. Stora, S. Epelboin, E. Devouche [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. – N 105 (5). – P. 1193–1201.

293. Yalamanchi, S. Gonadal function and reproductive health in women with human immunodeficiency virus infection / S. Yalamanchi, A. Dobs, R. M. Greenblatt // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2014. – N 43 (3). – P. 731–741.

294. Zaid, D. Human immunodeficiency virus infection and the endocrine system / D. Zaid, Y. Greenman // *Endocrinol. Metab.* – 2019. – N 34 (2). – P. 95–105.
295. Zapanti, E. Dysfunction of the hypothalamic pituitary adrenal axis in HIV infection and disease / E. Zapanti, K. Terzidis, G. Chrousos // *Hormones.* – 2008. – N 7 (3). – P. 205–216.
296. Zuniga, J. Predictors of dual control of HIV and diabetes / J. Zuniga, M. L. Nguyen, M. Holstad // *AIDS Care.* – 2016. – N 28 (9). – P. 1124–1127.