

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР / ANALYTICAL REVIEW

УДК 618.1:619.98

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-20-29>

РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

© О. Я. Лещенко*, Е. В. Генич

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции, г. Иркутск, Россия

Высокоактивная антиретровирусная терапия (АРВТ) увеличила продолжительность жизни людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Достижения в области научных знаний и, в частности, ведения ВИЧ-инфицированной беременной женщины также привели к снижению риска передачи ВИЧ от матери ребенку. *Цель:* рассмотреть современные проблемы нарушений гинекологического и репродуктивного здоровья и патофизиологические аспекты этих нарушений у ВИЧ-инфицированных женщин. *Материалы и методы.* Обзор российских и международных научных публикаций, касающихся вопросов гинекологии, репродуктивного здоровья и ВИЧ-инфекции из проиндексированных онлайн-журналов и соответствующих веб-сайтов с использованием поиска Pubmed и Google в период с 1999 по май 2019 года. *Результаты.* В последние годы повышается доля ВИЧ-инфицированных женщин и возрастает роль полового пути передачи инфекции, а также активное вовлечение в эпидемию ВИЧ-инфекции женщин репродуктивного возраста. У ВИЧ-инфицированных беременных, не получавших высокоактивную АРВТ, увеличивается частота акушерских осложнений, родов и неблагоприятных исходов у детей. ВИЧ-инфекция может снижать фертильность женщин на любой стадии заболевания, отмечены нарушения менструального цикла и овуляции, снижение овариального резерва и качества ооцитов. У ВИЧ-инфицированных пациентов регистрируют потерю массы тела и дистрофию, нарушение функции щитовидной железы, надпочечников и гипогонадизм. Нарушения менструальной, овуляторной функции могут происходить по целому ряду причин, которые непосредственно не связаны с их болезнью, а с множественными стрессовыми факторами. ВИЧ-положительная женщина страдает повышенной частотой и тяжестью тазовых инфекций, предраковых и злокачественных поражений шейки матки. Гинекологические, репродуктивные потребности и специфика наблюдения за ВИЧ-положительной женщиной недостаточно оценены, неоптимальны и в значительной степени игнорируются, что может негативно сказаться на качестве жизни и усилиях по борьбе с эпидемией ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, репродуктивное здоровье, гормоны, бесплодие, менструация, половое поведение

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лещенко О.Я., Генич Е.В. Репродуктивные нарушения и их патогенетические механизмы у ВИЧ-инфицированных женщин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11. № 4. С. 20–29, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-20-29>.

Контакт: Лещенко Ольга Ярославна, loyairk@mail.ru

REPRODUCTIVE DISORDERS AND THEIR PATHOGENETIC MECHANISMS IN WOMEN WITH HIV

© Olga Ya. Leshchenko*, Elena V. Genich

Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems Irkutsk, Russia

Background. Highly active antiretroviral therapy (ART) has increased the life expectancy of people living with the human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Advances in scientific knowledge and, in particular, in the management of an HIV-infected pregnant woman have also reduced the risk of mother-to-child transmission of HIV. *Aims.* Consider the current problems of gynecological and reproductive health disorders and the pathophysiological aspects of these disorders in HIV-infected women. *Methods.* Review of Russian and international scientific publications related to gynecology, reproductive health and HIV infection from indexed online journals and relevant websites using Pubmed and

Google search from 1990 to March 2019. Results. In recent years, the proportion of HIV-infected women has increased and the role of sexual transmission of infection has increased, as well as the active involvement of women of reproductive age in the HIV epidemic. In HIV-infected pregnant women who did not receive HAART, the frequency of obstetric complications, labor and adverse outcomes in children is increased. HIV infection can reduce the fertility of women at any stage of the disease, marked violations of the menstrual cycle and ovulation, reduced ovarian reserve and the quality of oocytes. In HIV-infected patients, weight loss and dystrophy, impaired thyroid function, adrenal glands and hypogonadism are recorded. Violations of the menstrual, ovulatory function can occur for a variety of reasons that are not directly related to their illness, but to multiple stressors. HIV-positive women suffer from increased frequency and severity of pelvic infections and precancerous and malignant lesions of the cervix. Conclusions. Gynecological, reproductive needs, as well as the specifics of monitoring an HIV-positive woman are not sufficiently assessed, are not optimal and are largely ignored, which can negatively affect their quality of life and efforts to combat the HIV epidemic.

Key words: HIV infection, reproductive health, hormones, infertility, menstruation, sexual behavior

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Leshchenko O.Ya., Genich E.V. Reproductive disorders and their pathogenetic mechanisms in women with HIV // *HIV infection and immunosuppression*, 2019, Vol. 11, No. 4, pp. 20–29, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-20-29>.

Contact: Leshchenko Olga Yaroslavna, loyairk@mail.ru

Эпидемиология ВИЧ-инфекции и репродуктивное здоровье. На начало 2018 года в России было зарегистрировано 334 987 ВИЧ-положительных женщин. За последние 4 года доля ВИЧ-инфицированных женщин увеличилась с 37 до 41 %, соответственно у каждой 200-й россиянки зафиксировано наличие ВИЧ-инфекции. Наблюдается увеличение доли гетеросексуального пути передачи среди впервые выявленных ВИЧ-положительных лиц (до 66 % в 2017 г.) [1].

Возрастная структура женщин с ВИЧ-инфекцией, имевших роды в 2006–2015 гг., отражает общую тенденцию увеличения среднего возраста ВИЧ-инфицированных лиц: сокращение доли младших возрастных групп (до 18, 18–21 и 21–25 лет) в 3,3, 7,2 и 3 раза, соответственно на фоне 6-кратного увеличения доли группы лиц 30–40 лет и появлением статистически значимой группы 40 лет и старше. В 2015 г. впервые доля женщин с ВИЧ, родивших в возрасте от 30 до 40 лет, стала самой многочисленной [1].

Передача ВИЧ-инфекции при гетеросексуальных половых связях происходит из-за непосредственного контакта с выделениями (биологическими жидкостями), содержащими вирус, и риск заражения женщины заметно возрастает, если у мужчины имеется 4А–4В стадия заболевания ВИЧ-инфекцией, низкий иммунный статус, высокая вирусная нагрузка. Риск заражения повышается при наличии инфекций, передающихся половым путем, которые способствуют разрушению физио-

логического защитного барьера кожи, слизистых оболочек, и сопряжен с характером полового контакта — возможным ранением слизистых оболочек, наличием микротравм кожи, язвенных поражений слизистой оболочки (генитальные язвы как проявление ВПГ 2-го типа и сифилиса), повреждением слизистой оболочки шейки матки. Женщины в четыре раза более восприимчивы к ВИЧ-инфекции, чем мужчины, что объясняется анатомическими и гистологическими особенностями, в том числе продолжительным нахождением во влагалище семенной жидкости, высокой концентрацией вирусных частиц в сперме [2].

Вирусная нагрузка является основным предиктором риска гетеросексуальной передачи ВИЧ-1, и передача редко встречается среди людей с уровнем менее 1500 копий РНК ВИЧ-1 на миллилитр. ЕКАФ (Eidgenossische Kommission fur AIDS-Fragen,) предложили считать мизерной вероятность трансмиссии ВИЧ-инфекции в результате сексуального контакта с ВИЧ-инфицированными лицами, которые получают АРВТ. Лицам с уровнем РНК ВИЧ в плазме крови, сохраняющимся ниже порога определения в течение 6 месяцев, разрешено вступать в незащищенные половые контакты при строгом соблюдении порядка приема лекарственных средств, регулярном наблюдении у врача и отсутствием любых симптомов заболеваний, передающихся половым путем [3]. По мнению ЕКАФ, это уменьшит страхи инфицирования ВИЧ-инфекцией при половых связях и позволит вести

обычную сексуальную жизнь как ВИЧ-позитивным, так и серодисконтактным парам [3, 4].

Репродуктивные нарушения и гинекологические заболевания у женщин с ВИЧ-инфекцией. Репродуктивный анамнез 870 женщин с ВИЧ-инфекцией выявил наличие искусственных абортов перед первыми родами у каждой третьей женщины. Основными причинами прерывания беременности были: нежелательная беременность — 50%, отсутствие материальных средств для самостоятельного существования, финансовая зависимость от партнера — 28,5%, недостаточная информированность относительно возможности рождения здорового ребенка — 21,5%. Невынашивание беременности (самопроизвольные аборты, неразвивающаяся беременность) выявлено у 21,5% ВИЧ-инфицированных женщин [5].

Подавляющее большинство ВИЧ-инфицированных женщин имели желание родить детей в неопределенном будущем (80% женщин против 37% мужчин). Причиной нежелания иметь детей было «наличие одного ребенка в семье» у 6% женщин и 37% мужчин [6]. Часто ВИЧ-инфицированные женщины сообщают о нарушениях менструального цикла [7]. Нарушения менструальной функции могут быть обусловлены целым рядом причин, которые непосредственно не связаны с болезнью: влиянием приема наркотических препаратов, социально-экономическими факторами, сопутствующими заболеваниями, психическими проблемами и использованием психотропных препаратов [8]. ВИЧ-серопозитивные женщины подвергаются влиянию множественных стрессовых факторов, что может вызывать вторичную аменорею, ациклические маточные кровотечения; прием антиретровирусных препаратов, таких как индинавир, может приводить к меноррагии или метроррагии [7–9].

Одной из основных причин аменореи у женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией, исследователи называют снижение массы тела. У 38% женщин, которые потеряли более 90% массы тела по сравнению со средней нормой, аменорея коррелировала с уменьшением мышечной массы и уровнем эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови [10, 11].

Оценка параметров окислительного стресса и антиоксидантной защитной активности у пациентов с ВИЧ-инфекцией имеет большое значение, особенно для ВИЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста, планирующих иметь детей. Женщины с ВИЧ и дефицитом α -токоферола имеют более высокий уровень расстройств репродуктивной

системы: нарушения менструального цикла — 63%, бесплодие — 36,1%, недостаточность лютеиновой фазы [12]. Показана тесная взаимосвязь дефицита α -токоферола и нарушений репродуктивной системы у женщин с ВИЧ-инфекцией. Это серьезная причина рекомендовать включение антиоксидантных препаратов пациентам с ВИЧ-инфекцией в комплексную патогенетическую терапию для адекватного регулирования их репродуктивной функции и, возможно, для сохранения репродуктивной способности у этих женщин [13].

S. C. Harlow и P. Schuman (2000) провели крупное проспективное исследование менструальной функции 802 ВИЧ-серопозитивных и 273 ВИЧ-серонегативных женщин в возрасте от 20 до 44 лет, в результате которого выявляли ановуляторные циклы [14]. D.H. Watts и C. Spino (1999) изучали взаимосвязь между нарушениями менструальной функции и состоянием иммунной системы. Уровень CD4+-клеток от 200 до 500 кл/мкл зафиксирован у 9% женщин с аменореей, менее 100 кл/мкл — у 19%, что может свидетельствовать о связи между иммуносупрессией и аменореей [15].

Снижение уровня тестостерона было продемонстрировано у ВИЧ-положительных женщин, даже при отсутствии уменьшения массы тела [16]. N. A. Mazer (2002), H. N. Choi и P. B. Gray (2005) считают ВИЧ-инфекцию одной из главных причин развития синдрома андрогенной недостаточности [17, 18].

Другие исследователи считают, что овуляторная функция у ВИЧ-инфицированных женщин не имеет существенных отличий от таковой у серонегативных женщин, отмечается взаимосвязь с уровнем CD4+-клеток без явных отличий при условии регулярного менструального цикла [19, 20].

ВИЧ-инфицированные женщины чаще поражаются вирусом папилломы человека (ВПЧ) и более восприимчивы к нему, чем серонегативные. Для них характерны многообразие типов онкогенных вирусов, высокая частота цервикальной интраэпителиальной неоплазии и развитие агрессивных форм инвазивного рака шейки матки. ВИЧ-инфекция повышает риск поражения наружных половых органов вирусом папилломы человека с развитием остроконечных кондилом, а также способствует более раннему развитию рака шейки матки. У женщин с ВИЧ-инфекцией значительно чаще диагностируются повреждения эпителия шейки матки, в частности, дисплазии 2–3 степени. Выявлена связь с уменьшением уровня CD4+-клеток и частотой

дисплазии и рака шейки матки. До наступления эпохи АРВТ цервикальная дисплазия развивалась у 20% ВИЧ-инфицированных женщин в течение трех лет после установления диагноза ВИЧ-инфекции, у 22% ВИЧ-инфицированных женщин с уровнем CD4+-клеток менее 200 кл/мкл, не живущих половой жизнью, выявляли по крайней мере один тип ВПЧ [21].

Одни исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных женщин присутствие ВПЧ 16-го и 18-го типов наряду с высоким уровнем вирусной нагрузки ассоциируется с повреждениями шейки матки высокой степени тяжести и раком шейки матки значимо чаще, чем у женщин с нормальными цитологическими мазками [22]. Другие исследователи получили противоположный результат: ВПЧ 16-го типа чаще регистрируют у ВИЧ-инфицированных, однако у пациенток с HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени) не чаще, чем во всей группе [23]. У ВИЧ-инфицированных женщин ВПЧ 52-го типа регистрировался чаще, а ВПЧ 45-го типа реже по сравнению с группой ВИЧ-негативных пациенток.

В группе ВИЧ-инфицированных женщин, планирующих беременность, частота выявления ВПЧ значимо больше чем среди женщин, обратившихся на ВПЧ-тестирование и проживающих в том же городе (Иркутск). ВИЧ-позитивные женщины имеют сочетанную ВПЧ-инфекцию из нескольких типов, в среднем они инфицированы тремя различными типами ВПЧ. Более половины обследованных женщин (51,6%) инфицированы ВПЧ 16-го типа, который, как известно, обладает наибольшим канцерогенным риском. На втором и третьем ранговом месте по частоте выявления находятся 33-й и 35-й типы ВПЧ, которые обнаружены у 48,4 и 38,7% обследованных женщин соответственно. Частота выявления ВПЧ 18-го типа в нашем исследовании составила 22,6%. В группе ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста с ВПЧ статистически значимо чаще выявлялись LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени и HSIL [24]. Есть мнение, что АРВТ может предотвратить развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии и способствует снижению частоты и регрессу вызванных ВПЧ повреждений шейки матки, а также предотвращению рецидива повреждений шейки матки [25].

Воспалительные заболевания органов малого таза встречаются у ВИЧ-инфицированных женщин чаще, чем у серонегативных [26]. Наиболее часто диагностируют хронический эндометрит [27], осложненные формы острого воспалительного процесса придатков матки (пиосальпинксы, гнойные tuboоариальные образования) [28]. Репродуктивные потери у женщин с ВИЧ в основном связаны с инфекциями, передаваемыми половым путем, а послеродовой период чаще всего осложняется эндометритом [27].

Стоит отметить, что поражение половых органов у женщин с ВИЧ-инфекцией полиэтиологично. Во-первых, это условно-патогенная микрофлора, во-вторых, поражение оппортунистическими инфекциями, сопровождающими ВИЧ, в-третьих, высокий уровень инфекций, передающихся преимущественно половым путем (ИППП) — хламидиоз, микоплазмоз, гонорея, трихомониаз, причем встречаются микст-формы, а иммунодефицит и уменьшение уровня CD4+, способствуют развитию различного рода инфекций, которые могут находиться в организме в латентном состоянии, в частности вирус папилломы человека, вирус герпеса 2-го типа, цитомегаловирусная инфекция. ИППП повышают концентрацию вируса иммунодефицита человека в сперме и вагинальном секрете, а также увеличивают количество CD4+-клеток, являющихся мишенью для вируса, приводят к нарушению целостности слизистых оболочек и кожных покровов, что способствует лучшему проникновению ВИЧ в организм [29].

При сравнительном исследовании показано, что вульвовагиниты различной этиологии, а также вульварная интраэпителиальная неоплазия у ВИЧ-инфицированных женщин диагностируются значимо чаще, чем у ВИЧ-серонегативных [30]. У женщин с ВИЧ герпес второго типа может проявляться в виде псевдоэпителиоматозной гиперплазии, которая гистологически имитирует плоскоклеточный рак, остроконечные кондиломы (генитальные бородавки) ассоциированы с низкокканцерогенными 6-м и 11-м типами ВПЧ, а их частота — со степенью иммунодефицита [22].

Частота колонизации влагалища грибами *Candida albicans* у ВИЧ-инфицированных женщин выше, чем у серонегативных и коррелирует со степенью иммуносупрессии. Исследователи ассоциируют кандидозное поражение влагалища с ранними проявлениями ВИЧ-инфекции, а также с высокой частотой приема антибактериальных препаратов [31].

Анализ контрацептивного поведения ВИЧ-инфицированных выявил небольшие исследования по этому вопросу, есть некоторые различия в гендерных группах: 25% женщин не используют никаких методов контрацепции при регулярной половой жизни, мотивируя это тем, что «беременность все равно не наступает», что можно трактовать как так называемое «добровольное бесплодие», у 9% мужчин партнерши также не используют методы контрацепции. Большинство респондентов используют барьерный метод контрацепции. На втором месте среди используемых методов контрацепции были комбинированные оральные контрацептивы и внутриматочные спирали. Прерванный половой акт (20%) в равной мере применяют ВИЧ-инфицированные женщины и мужчины [6].

Данные литературы последних лет подтверждают, что не существует единых подходов к пониманию факторов риска, патогенетических особенностей, принципов диагностики и лечения гинекологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных женщин.

Гормональные и метаболические расстройства, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Известно, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией часто наблюдаются расстройства нейроэндокринной регуляции гомеостаза. Спектр этих нарушений затрагивает гипоталамус (повышение уровня кортикотропин-рилизинг-гормона), гипофиз (снижение уровня соматотропного гормона, повышение уровня адренотропного и тиреотропного гормонов), надпочечники (снижение уровня дегидроэпандростерона, повышение кортизола), щитовидную железу (снижение уровней тироксина и трийодтиронина), поджелудочную железу (повышение инсулина), гонады (снижение тестостерона) и может сопровождаться изменением композиционного состава тела, липодистрофией, изменением чувствительности к метаболическим гормонам (снижение лептина, адипонектина) и даже сопровождаться синдромами истощения [32].

Проводили оценку степени нарушения функции надпочечников: при ранней (асимптоматичной) стадии ВИЧ-инфекции стимуляция надпочечников (введение адренотропного гормона — АКТГ) сопровождалась сниженной ответной реакцией у 8–14%, а при поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или при СПИД нарушение функции надпочечников выявлено у 54% пациентов. Установлено, что одновременное введение глюкокортикоидов и ритонавира может вызвать у ВИЧ-инфицированных пациентов подавление функции надпочечников [32].

Наиболее вероятной причиной проявления эндокринной дисфункции являются продукты вирусного генома. Это оболочечный белок gp120, который при взаимодействии с моноклеарами периферической крови индуцирует широкий спектр цитокинов, таких как интерферон (ИФН) α , γ , интерлейкины (ИЛ) 6, 10, 1 (a, b), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), при этом подавляет продукцию ИЛ-2 и ИЛ-4, что напрямую связано с прогрессированием заболевания. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов приводит к возникновению различных патологических состояний, в том числе к аутоиммунным проявлениям. Данный белок обладает нейротоксичностью, может стимулировать продукцию кортиколиберина, вазопрессина, а также непосредственно блокировать рецепторы соматолиберина. Другие продукты вирусного генома — белки Vpr и Tat — ответственны за изменение чувствительности клеток к глюкокортикоидам. Tat обладает нейродегенеративными эффектами, а Vpr — непосредственный «виновник» развития резистентности к инсулину, характерной для ВИЧ-инфекции. ВИЧ влияет на функциональную активность В-лимфоцитов, повышая интенсивность синтеза иммуноглобулинов и особенно продукцию IgG. Специфические антитела к вирусным белкам составляют около 5% от всех иммуноглобулинов, у пациентов с ВИЧ-инфекцией имеется выраженная гипергаммаглобулинемия, ассоциированная с необычной гиперреактивностью В-клеток и аутоиммунными манифестациями [34]. Еще одним фактором, который может привести к нарушению функции нейроэндокринной системы при ВИЧ-инфицировании, принято считать изменение продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), которые могут действовать как на гипоталамо-гипофизарном уровне, так и на уровне отдельных эндокринных желез [33].

У ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями по сравнению с женщинами без репродуктивных нарушений выявлялись гормональные изменения: повышение уровня пролактина в 2,5 раза, фолликулостимулирующего гормона — в 1,5 раза, кортизола — в 1,4 раза и снижение уровня дегидроэпандростерон-сульфата в 3 раза; а также было характерно снижение овариального резерва и стероидпродуцирующей функции яичников: уменьшение уровня тестостерона в 4,5 раза, эстрадиола — в 1,6 раза, прогестерона — в 2,1 раза и антимюллера гормона — в 3,4 раза. Это можно объяснить повреждающим

воздействием вируса на строму яичника, запуском аутоиммунных процессов, дисфункцией коры надпочечников, действием АРВТ [34]. У женщин с ВИЧ-инфекцией и репродуктивными нарушениями выявлялось снижение уровня свободного трийодтиронина (Т3) в 1,5 раза при нормальном уровне других тиреоидных гормонов. Данное состояние определяется как эутиреоидный патологический синдром, характеризуется нормальным содержанием свободного тироксина (Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ), возникает в результате периферических изменений метаболизма и транспорта у больных с нетиреоидными заболеваниями, может быть спровоцирован воздействием оппортунистических инфекций и воспалительных компонентов на щитовидную железу. Также высказывалось предположение, что этот синдром может иметь функцию адаптации организма к хронической патологии посредством снижения базального уровня метаболизма в клетках [35, 36].

Несмотря на многообразие причин эндокринной дисфункции при ВИЧ-инфекции, обращают на себя внимание факты, свидетельствующие о тесной взаимосвязи между прогрессированием иммунодефицитного состояния и уровнем отдельных гормонов. Так, выявлена позитивная корреляция между снижением абсолютного числа CD4+ Т-клеток и уменьшением концентрации дегидроэпиандростерона [37]. Обнаружена негативная корреляция между численностью CD4+ Т-клеток и уровнем кортизола при ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается дефицит соматотропного гормона (СТГ) и значительно снижен ответ на стандартную стимуляцию гипофиза [38].

ВИЧ-инфекцию часто сопровождают нарушения гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы, ее дисфункция на ранних стадиях заболевания проявляется в виде гиперкортизолемии, которую связывают с повышением уровня цитокинов, индуцирующих продукцию глюкокортикоидов. Провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6) стимулируют синтез и секрецию глюкокортикоидов, действуя на трех уровнях: гипоталамус, гипофиз, кора надпочечников. В свою очередь, глюкокортикоиды угнетают активность иммунной системы для дальнейшего синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, а также регулируют собственную продукцию по принципу отрицательной обратной связи на уровне кортикотропин-рилизинг-гормона в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и АКТГ [39]. 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 и высокий уровень кортизола, ассоциированный с низким уровнем АКТГ; это указывает, что ВИЧ-инфекция, цитокины (такие, как ИЛ-1 β , ИЛ-6) напрямую стимулируют синтез глюкокортикоидов в надпочечниках.

У ВИЧ-инфицированных пациентов стероидный метаболизм сдвинут в сторону синтеза кортизола, активность ферментов, участвующих в синтезе надпочечниковых андрогенов и 17-дезоксистероидов, снижается. Смещение синтеза в сторону повышения уровня кортизола и снижения уровня дегидроэпиандростерона обусловлено снижением активности ферментов [32]. Часто у ВИЧ-инфицированных пациентов развивается резистентность к глюкокортикоидам на фоне гиперкортизолизма и повышения продукции провоспалительных Th1-цитокинов, включая ФНО- α и ИЛ-1. У женщин с ВИЧ-инфекцией в ответ на введение АКТГ выявлено значительное снижение уровня дегидроэпиандростерона сульфата и повышение уровня кортизола [38]. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции и оппортунистических инфекций (чаще цитомегаловирусной) или неопластической инфильтрации надпочечников и/или гипофиза увеличивается вероятность развития надпочечниковой недостаточности. Лекарственные препараты, используемые при терапии ВИЧ-инфекции, также могут способствовать развитию адrenaльной недостаточности [40].

Психоэмоциональный стресс, который испытывают пациенты, узнавшие о том, что они инфицированы, несомненно, важный элемент патогенеза системных расстройств у ВИЧ-инфицированных взрослых [40]. Однако это воздействие на нейроэндокринную регуляцию отсутствует у детей при вертикальном варианте заражения вирусом, несмотря на то, что большинство упомянутых эндокринных нарушений характерно и для этой категории ВИЧ-инфицированных [41].

Пациенты, страдающие СПИД, имеют клинические и биохимические признаки гипотиреоза, течение которого не зависит от использования противовирусных средств [42]. У ВИЧ-инфицированных лиц наблюдаются проявления недостаточности коры надпочечников, тяжесть которой зависит

от стадии заболевания и степени выраженности иммунодефицита [43]. С позиций современной иммунофизиологии такая тесная ассоциация определяется существованием реципрокных отношений между нервной, эндокринной и иммунной системами [42, 43]. Кроме того, у людей, страдающих эндокринными заболеваниями, часто наблюдаются дисфункции иммунной системы. На иммунокомпетентных и/или стромальных клетках центральных и периферических лимфоидных органов выявлены рецепторы различных гормонов и медиаторов, включая рецепторы инсулина, глюкагона, СТГ, тироксина и трийодтиронина, эстрадиола, тестостерона, опиоидных пептидов, вазопрессина, окситоцина, ацетилхолина и адреналина [40]. Есть все основания полагать, что данный рецепторный аппарат неодинаково представлен на разных субпопуляциях лимфоцитов и зависит от функциональной активности клеток одного и того же типа. Выявлена способность лимфоцитов к продукции в ответ на антигенную или митогенную стимуляцию таких гормонов, как АКТГ, ТТГ, хорионический гонадотропин и β -эндорфин, а цитокины в состоянии оказывать гормоноподобное действие [44].

Совокупность этих данных не просто свидетельствует об обмене информацией между нервной, эндокринной и иммунной системами, но и позволяет представить их взаимодействие в виде нейроэндокринной регуляции и иммуногенеза, обеспечивающими оптимальный режим работы иммунного аппарата, применительно к конкретным условиям внутренней и внешней среды. Проанализированы данные литературы о направленности иммуномодулирующего действия некоторых гормонов, продукция и/или рецепция которых реально изменяется при ВИЧ-инфекции. Представленные данные свидетельствуют, что недостаток или избыток этих гормонов может существенно влиять на динамику развития ВИЧ-инфекции и определять выраженность иммунодефицитного состояния и регенераторного потенциала. Также существуют многочисленные факты успешного применения соматотропного гормона или соматолиберина для восстановления регенераторного потенциала иммунной системы у больных СПИД [40, 44].

По данным Р. Varthakavi (2009), у 1–2% ВИЧ-инфицированных лиц регистрируются заболевания щитовидной железы [45]. Однако изменения функции щитовидной железы отмечаются у 35% пациентов с ВИЧ. Патогенез поражения щитовидной железы может быть обусловлен несбалансирован-

ным питанием, активизацией оппортунистических инфекций (цитомегаловирус, пневмоцисты, токсоплазмы), воздействием медиаторов воспаления — ФНО- α и ИЛ-6, которые могут резко снижать уровни ТТГ и трийодтиронина и повышать содержание реверсионного Т3 с формированием антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину и развитием аутоиммунного тиреоидита [46]. Эутиреоидный патологический синдром характеризуется отклонениями в содержании сывороточных тиреоидных гормонов в результате периферических изменений метаболизма и транспорта у больных с нетиреоидными заболеваниями и нормальным уровнем общего Т4, нормальным или повышенным содержанием свободного Т4, низкой концентрацией общего и свободного Т3 и повышенным уровнем реверсионного Т3. Высказывалось предположение, что этот синдром может играть благоприятную роль для выживания больного, так как адаптирует организм к хронической патологии посредством снижения базального уровня метаболизма в клетках, что приводит к снижению потребности в калориях. У 16% больных СПИД был обнаружен синдром эутиреоидной патологии с повышением содержания реверсионного Т3, нормализация которого произошла с началом АРВТ [45, 46]. В ряде исследований, посвященных изучению функции щитовидной железы у ВИЧ-инфицированных лиц, приводятся данные о негативном влиянии АРВТ: ингибиторы протеазы, оказывающие воздействие на метаболизм тиреоидных гормонов в печени и периферических тканях за счет активации глюкуронилтрансферазы, могут способствовать развитию гипотиреоза [47].

J. Ohl и M. Partisani (2010) провели анализ овариального резерва у 78 ВИЧ-инфицированных женщин: у 63% выявили уменьшение количества антральных фолликулов в яичниках, что не соответствовало возрастной норме, у 36% — снижение уровня ингибина В, у 57% — низкий уровень антимюллерова гормона, у 23% — повышение фолликулостимулирующего гормона [48]. N. Willems и С. Lemoine (2013) проводили обследование 54 ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста (гормональный профиль, демографическая, акушерская, гинекологическая и инфекционная характеристика) с целью выявления яичниковой дисфункции [49]. 10% обследуемых имели преждевременную менопаузу, сниженный уровень антимюллерова гормона. Анализируя полученные данные, ученые предположили, что яичниковая

дисфункция связана с повреждающим действием самого вируса или аутоиммунным процессом на его фоне, а также действием АРВТ.

Отмечена важная закономерность между содержанием в крови CD4⁺-лимфоцитов и уровнем антимюллерова гормона при обследовании 2621 ВИЧ-инфицированных женщин. Сделано предположение, что при нормализации количества CD4⁺-клеток примерно от 450 до 1500 кл/мл на фоне АРВТ уровень антимюллерова гормона возрастает, а значит CD4⁺-лимфоциты могут влиять на функционирование фолликула в яичнике, более конкретно в функции клеток гранулезы, которые являются исключительным источником данного гормона. Т-хелперные клетки также могут играть важную роль в функции клеток яичниковой гранулезы и физиологии фолликулов [50].

Заключение. Количество ВИЧ-инфицированных женщин, состоящих на диспансерном наблюдении в учреждениях службы СПИД в России, ежегодно возрастает. В последние годы ВИЧ-инфекция все чаще поражает женщин, не относящихся к маргинальным слоям общества. По данным ряда ученых гетеросексуальный путь является основным путем передачи ВИЧ-инфекции в большинстве частей света. Анализ групп населения привел к выводу, что число фертильных женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, возрастает. В этой связи появилась необходимость изучения особенностей репродуктивных нарушений и их коррекции у данной категории пациентов, в том числе рождения ими здоровых детей.

Гормонально-метаболические и иммунологические изменения могут объяснять субфертильность у женщин репродуктивного возраста, инфицирован-

ных ВИЧ. Психосоциальные факторы у пациентов с ВИЧ-инфекцией также могут влиять на репродуктивные установки и поведение. Имеющиеся данные указывают на то, что лечение бесплодия может быть безопасным вариантом для пар с ВИЧ, хотя потенциальный риск передачи вируса невозможно полностью устранить. Дисфункция надпочечников и половых желез, остеопороз с повышенным риском переломов, дислипидемия с повышенным сердечно-сосудистым риском — это некоторые из эндокринных расстройств, распространенных у ВИЧ-инфицированных женщин, которые могут отрицательно влиять на качество жизни, а также увеличивать заболеваемость и смертность. Хотя антиретровирусная терапия резко увеличила ожидаемую продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, она не лишена побочных эффектов, включая эндокринную дисфункцию.

Гинекологические проблемы, репродуктивные потребности, а также специфика наблюдения за ВИЧ-положительными женщинами недостаточно оценены, неоптимальны и в значительной степени игнорируются, что может негативно сказаться на качестве жизни этих пациенток и усилиях по борьбе с эпидемией ВИЧ. С целью диагностики, раннего выявления и своевременной коррекции нарушений репродуктивного здоровья у женщин с ВИЧ-инфекцией необходимо углубленно изучать и учитывать особенности системы нейроэндокринной регуляции. Соответствующее внимание гинекологическим и репродуктивным потребностям ВИЧ-позитивной женщины улучшит ее общее состояние здоровья и качество жизни и будет способствовать снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральный Центр СПИД, *Официальная статистика по ВИЧ в России* (обновляемая, аналитика, графики). <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/epidemiya-vich-spida-v-rossii-2017.html>. [Federal AIDS Center, *Official statistics on HIV in Russia* (updated, Analytics, graphs) (In Russ.)].
2. Беляков Н.А., Виноградова Т.Н. Половой путь передачи ВИЧ в развитии эпидемии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2011. № 3 (4). С. 7–19. [Belyakov N.A., Vinogradova T.N. Sexual path of HIV transmission in the development of the epidemic. *HIV infection and immunosuppression*, 2011, No. 3 (4), pp. 7–19 (In Russ.)].
3. *National Association of People Living With HIV/AIDS 2008*. AIDS 2008: The Swiss Statement — the debate continues, 2009. Available at <http://napwa.org.au/pl/2008/09/aids-2008-the-swiss-statement-the-debate-continues>.
4. Ogarkov O.B., Ebers A., Zhdanova S. Administrative interventions associated with increased initiation on antiretroviral therapy in Irkutsk // *Siberia Public Health Action*. 2016. No. 6 (4). P. 252–254. DOI: 10.5588/pha.16.0050.
5. Kuete M., Yuan Hong Fang, Tchoua Kemayou A.L., Songo E.A., Yang F., Ma Xiu Lan, Xiong Cheng Liang, Zhang Hui Ping. 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 // *Patient Prefer Adherence*. 2016. No. 10. P. 1967–1977. DOI: 10.2147/PPA.S105624.

6. Leshchenko O., Genich E. Sex behavior and reproductive attitudes of HIV-positive men and women // *Maturitas*. 2019. No. 124. P. 152–153. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.121>.
7. Kushnir V., Lewis W. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals // *Fertil Steril*. 2011. No. 96 (3). P. 546–553. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.094.
8. Heysell S.K., Ogarkov O.B., Zhdanova S. Undertreated hiv and drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Irkutsk // *Siberia International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016. No. 20 (2). P. 187–192. DOI: 10.5588/ijtld.14.0961.
9. Nguyen R.H., Gange S.J. Reduced fertility among HIV-infected women associated with viral load in Rakai district, Uganda // *Int. J. STD AIDS*. 2006. No. 17 (12). P. 842–846. DOI: 10.1258/095646206779307586.
10. Zaid D., Greenman Y. Human Immunodeficiency Virus Infection and the Endocrine System // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2019. Jun; No. 34 (2). P. 95–105. DOI: 10.3803/EnM.2019.34.2.95.
11. Yalamanchi S., Dobs A., Greenblatt R.M. Gonadal function and reproductive health in women with HIV infection // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2014. Sep; No. 43 (3). P. 731–741. DOI: 10.1016/j.ecl.2014.05.00212.
12. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Timofeeva E.V., Leshchenko O.Ya. Evaluation of the pro- and antioxidant status of women with HIV or coinfection // *Terapevticheskii arkhiv*. 2016. No. 88 (11). P. 17–21. DOI: 10.17116/terarkh2016881117-21.
13. Guidelines to support HIV-affected individuals and couples to achieve pregnancy safely: Update 2018. Davies N.E.C.G., Ashford G., Bekker L. G., Chandiwana N., Cooper D., Dyer S.J., Jankelowitz L., Mhlomo O., Mnyani C.N., Mulaudzi M.B., Moorhouse M., Myer L., Patel M., Pleaner M., Ramos T., Rees H., Schwartz S., Smit J., van Zyl D.S. // *South Afr J HIV Med*. 2018. No. 19 (1). P. 915. Published online 2018 Oct 18. DOI: 10.4102/sajhivmed.v19i1.915.
14. Harlow S.C., Schuman P.M. Effect of HIV infection on menstrual cycle length // *AIDS*. 2000. No. 24 (1). P. 68–75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10877498>.
15. Watts D.H., Spino C. Comparison of gynecologic history and laboratory results in HIV-positive women with CD4+ lymphocyte counts between 200 and 500 cells/ μ l and below 100 cells/ μ l // *J. AIDS*. 1999. No. 20 (5). P. 455–462. DOI: 10.1097/00042560-199904150-00007.
16. Fraile P.A. Patient with testosterone deficit syndrome and HIV infection // *Arch. Esp. Urol*. 2013. No. 66 (7) P. 696–702.
17. Mazer N.A. Testosterone deficiency in women: etiologies, diagnosis, and emerging treatments // *Int. J. Fertil*. 2002. No. 47 (2). P. 77–86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11991434>
18. Choi H.H., Gray P.B. Effects of testosterone replacement in human immunodeficiency virus-infected women with weight loss // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005. No. 90 (3). P. 1531–1541. DOI: 10.1210/jc.2004–1677.
19. Greenblatt R., Ameli N. Impact of the ovulatory cycle on virologic and immunologic markers in HIV-infected women // *J. Infect. Dis*. 2000. No. 181. P. 181–190. DOI: 10.1086/315207.
20. Clark R.A., Mulligan K. Frequency of Anovulation and Early Menopause among Women Enrolled in Selected Adult AIDS Clinical Trials Group Studies // *Journal of Infectious Diseases*. 2001. No. 184. P. 1325–1327. <https://doi.org/10.1086/323999>
21. Musaret J., Amneris E. L. Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes and Related Abnormalities of Cervical Cytological Results among HIV-1-Infected Women in Rochester. New York // *JID*. 2006. No. 194. P. 428–434. <https://doi.org/10.1086/505876>.
22. Firnhaber C., Pettifor A. Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa // *Cancer Causes Control*. 2010. No. 21 (3). P. 433–443. DOI: 10.1007/s10552-009-9475-z.
23. Sadhana M. Gupta, Jayanti Mania-Pramanik. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis // *J. Biomed Sci*. 2019. No. 26. P. 28. Published online. 2019. Apr. 23. DOI: 10.1186/s12929-019-0520-2.
24. Leshchenko O., Belyaeva E., Yershova O., Atalyan A., Timofeeva E. The frequency of human papilloma virus in women of reproductive age with HIV infection // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2017. No. 21. P. 39–40.
25. Soncini E., Zoncada A. Reduction of the risk of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy // *Acta Biomed*. 2007. No. 78 (1). P. 36–40. <https://pdfs.semanticscholar.org/056f/7eaa6bbd12f495f4adff64bc6eeef1a7a543.pdf>.
26. Calvert C., Ronsmans C. HIV and the Risk of Direct Obstetric Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS. One*. 2013. No 8 (10). e74848. Published online 2013 Oct 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0074848.
27. Pitsos M., Skurnick J. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis // *J. Reprod. Med*. 2009. No 54 (6). P. 373–377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639927>.
28. Mugo N.R., Kiehlbauch J.A. Effect of human immunodeficiency virus-1 infection on treatment outcome of acute salpingitis. *Obstet. Gynecol*. 2006. No. 107 (4). P. 807–812. DOI: 10.1097/01.AOG.0000207597.70524.e8.
29. Sebitloane M.H. HIV and gynaecological infections // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2005. No. 19 (2). P. 231–241.
30. Oliveira P.M., Mascarenhas R.E., Ferrer S.R. Vaginal infections in human immunodeficiency virus-infected women // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2008. No. 30 (3). P. 121–126. https://www.researchgate.net/publication/23789436_Vaginal_infections_in_human_immunodeficiency_virus-infected_women.

31. Watts D.H., Springer G., Minkoff H. Occurrence of vaginal infections among HIV-Infected and high-risk HIV-uninfected women: longitudinal findings of the Women's Interagency HIV Study // *J. AIDS*. 2006. No. 43. P. 161–168. DOI: 10.1097/01.qai.0000242448.90026.13.
32. Kibirique D., Ssekitooleko R. Endocrine and metabolic abnormalities among HIV-infected patients: a current review // *Int. J. STD AIDS*. 2013. No. 24. P. 603–611. DOI: 10.1177/0956462413479895.
33. Zapanti E., Terzidis K., Chrousos G. Dysfunction of the hypothalamic pituitary adrenal axis in HIV infection and disease // *Hormones*. 2008. No. 7 (3). P. 205–216. DOI: 10.14310/horm.2002.1200.
34. Бартлетт Д., Галлант Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Балтимор, Мэриленд: Издательская бизнес-группа Дж. Хопкинса, 2006. 455 с. [Bartlett D., Gallant D. *Clinical aspects of HIV infection*. Baltimore, MD: Publishing business group J. Hopkin, 2006. 455 p. (In Russ.).]
35. Leshchenko O., Genich E. Susceptible hormones in women with HIV-infection and displeasure // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019. No. 126. P. 217–224. DOI:10.1111/1471-0528.20_15703.
36. Leshchenko O., Marianian A., Timofeeva E., Atalyan A., Balochova T. HIV infection in men and women of reproductive age // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2017. No. 41 (6). 150A.
37. Dillon J.S. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and related steroids: their role in inflammatory, allergic and immunological disorders // *Curr. Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005. No. 4. P. 377–385.
38. Nassoro D.D., Mkhosi M.L., Sabi I., Meremo A.J., Lawala P.S., Mwakyula I.H. Adrenal Insufficiency: A Forgotten Diagnosis in HIV/AIDS Patients in Developing Countries // *Int. J. Endocrinol.* 2019; 2019. 2342857. Published online 2019 Jun. 23. DOI: 10.1155/2019/2342857.
39. Shashidhar P.K., Shashikala G.V. Low dose adrenocorticotrophic hormone test and adrenal insufficiency in critically ill acquired immunodeficiency syndrome patients // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012. No. 16. P. 389–394. DOI: 10.4103/2230–8210.95680.
40. Леви Д.Э. ВИЧ и патогенез СПИДа. М.: Научный Мир, 2010. 736 с. [Levy D.E. *HIV and the pathogenesis of AIDS*. Moscow: Scientific World, 2010. 736 p. (In Russ.).]
41. Barlow-Mosha L., Eckard A.R., McComsey G.A., Musoke P.M. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents // *J. Int. AIDS Soc.* 2013. No. 16 (1). P. 18600. Published online 2013 Jun 18. DOI: 10.7448/IAS.16.1.18600.
42. Brown T.T. The effects of HIV-1 infection on endocrine organs // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. No. 25. P. 414. DOI: 10.1016/j.beem.2011.04.005.
43. Sanjay K., Hamby S. Human immunodeficiency virus and the endocrine system // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011. No. 15 (4). P. 231–233. DOI: 10.4103/2230–8210.85566.
44. Yalamanchi S., Dobs A., Greenblatt R.M. Gonadal function and reproductive health in women with human immunodeficiency virus infection // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2014. No. 43 (3). P. 731–741. DOI: 10.1016/j.ecl.2014.05.002.
45. Varthakavi P.K. Thyroid Dysfunction in HIV-AIDS // *JAPI*. 2009. No. 57. P. 503–504.
46. Sinha U., Sengupta N. Human immunodeficiency virus endocrinopathy // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011; 15 (4). P. 251–260. DOI: 10.4103/2230–8210.85574.
47. Zaid D., Greenman Y. Human Immunodeficiency Virus Infection and the Endocrine System // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2019. Jun; No 34 (2). P. 95–105. Published online 2019 May 20. DOI: 10.3803/EnM.2019.34.2.95.
48. Ohl J., Partisani M. Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women // *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2010. P. 313–317. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2009.07.019.
49. Willems N., Lemoine C., Liesnard C. Is ovarian function impaired in HIV patients? A clinical pilot study in Burkina Faso // *Rev Med Brux*. 2013. No. 34 (5). P. 397–404. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24303653>.
50. Scherzer R., Bacchetti P. Impact of CD4+ lymphocytes and HIV infection on Anti-Müllerian Hormone levels in a large cohort of HIV-infected and HIV-uninfected women // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015. No. 73 (3). P. 273–284. DOI: 10.1111/aji.12332.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 12.11.2019 г.

Сведения об авторах:

Лещенко Ольга Ярославна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела научных технологий человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции»; 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; e-mail: loyairk@mail.ru; orcid.org/0000-0002-5335-1248, Web of Science Researcher ID Q-9723-2016;

Генич Елена Валентиновна — аспирант отдела научных технологий человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции»; 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16.