

УДК 618.1:616.9/616.8

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-73-80>

ВИЧ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ: НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© О. Я. Лещенко*, Е. В. Генич, М. А. Даренская, Л. И. Колесникова

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

Цель исследования: установить корреляцию основных нейроэндокринных и метаболических показателей, ассоциированных с бесплодием и дать прогностическую оценку репродуктивных нарушений у ВИЧ-инфицированных женщин стадии 4Б и 4В.

Материалы и методы. Кросс-секционное, когортное, клинико-социологическое исследование фертильности 83 женщин репродуктивного возраста с ВИЧ, стадии 4Б и 4В.

Результаты и их обсуждение. Установлены наиболее значимые показатели систем липопероксидации и нейроэндокринной регуляции у пациенток с ВИЧ-инфекцией и репродуктивными нарушениями, что позволит в будущем прогнозировать эти нарушения. Снижение овариального резерва, стероидной функции яичников, повышение пролактинергической функции гипофиза у ВИЧ-инфицированных женщин с бесплодием ассоциированы с недостаточностью ряда антиоксидантов (ретинола, токоферола, супероксиддисмутазы) и развитием оксидативного стресса с преимущественным накоплением промежуточных продуктов пероксидации липидов.

Заключение. Патогенетически обоснованным принципом коррекции антиоксидантного статуса у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями является применение препаратов α -токоферола, ретинола, а также коррекция гормонального фона.

Ключевые слова: беременность, бесплодие, ВИЧ-инфекция, гормоны, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, репродукция, фертильность

Работа выполнена в рамках государственной бюджетной темы «Патогенетически обоснованные эффективные технологии сохранения и восстановления репродуктивного здоровья при социально значимых инфекционных заболеваниях» (№ 0542-2014-0005).

*Контакт: Лещенко Ольга Ярославна, loyairk@mail.ru

HIV AND INFERTILITY: NEURO-ENDOCRINE AND METABOLIC ASPECTS

© Olga Ya. Leshchenko, Elena V. Genich, Maria A. Darenskaya, Lyubov I. Kolesnikova

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

Objective: to establish a correlation of the main neuroendocrine and metabolic parameters associated with infertility and to provide a prognostic assessment of reproductive disorders in HIV-infected women, stages 4.

Materials and methods. Cross-sectional, cohort, clinical and sociological study of fertility of 83 women of reproductive age with HIV, stages 4.

Results. The most significant indicators of lipid peroxidation and neuroendocrine regulation systems have been established in patients with HIV infection and reproductive disorders, which will make it possible to predict these disorders in the future. Decreased ovarian reserve, ovarian steroid function, increased pituitary prolactinergic function are associated with a deficiency of a number of antioxidants (retinol, tocopherol, superoxide dismutase) and the development of oxidative stress with a predominant accumulation of intermediate lipid peroxidation products in HIV-infected women with infertility.

Conclusion. The pathogenetically substantiated principle of the correction of antioxidant status is the use of α -tocopherol and retinol preparations and the correction of hormonal levels in HIV-infected women with reproductive disorders.

Key words: pregnancy, infertility, HIV infection, hormones, lipid peroxidation, antioxidants, reproduction, fertility.

*Contact: Leshchenko Olga Yaroslavna, loyairk@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лещенко О.Я., Генич Е.В., Даренская М.А., Колесникова Л.И. ВИЧ и фертильность: нейроэндокринные и метаболические аспекты // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 4. С. 73–80, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-73-80>.

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

For citation: Leshchenko O.Ya., Genich E.V., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. HIV and infertility: neuro-endocrine and metabolic aspects // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 73–80, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-73-80>.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) приводит к серьезному, но поддающемуся лечению хроническому заболеванию, которое поражает людей репродуктивного возраста, многие из которых выражают желание иметь собственных детей. До публикации «руководящих принципов» в 1994 году ВИЧ-инфекция считалась серьезным противопоказанием к возможности иметь здоровую беременность и потомство¹. В свете изменений в лечении и репродуктивных последствий для мужчин и женщин, инфицированных ВИЧ, были пересмотрены прежние руководящие принципы [1]. Затронуты этические вопросы, касающиеся: 1) лечения бесплодия, когда один из партнеров инфицирован ВИЧ; 2) лечения бесплодия при заражении обоих партнеров; 3) сознательности зачать ребенка, который может родиться с ВИЧ; 4) тестирования на ВИЧ для пар, нуждающихся в помощи по рождаемости; 5) потенциальных рисков для лиц, обеспечивающих уход за пациентами, инфицированными ВИЧ [1, 2]. Эта ситуация является результатом достижений, которые были сделаны в сокращении передачи ВИЧ от матери к ребенку (<2%) эффективностью использования ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия), кесарево сечение в отдельных случаях и избежание грудного вскармливания [3–6]. На современном этапе значимость профилактики и лечения репродуктивных проблем, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией приобретает все большую актуальность. Известно, что ВИЧ-инфекция может снижать фертильность женщин на любой стадии заболевания, отмечены нарушения менструального цикла, овуляции, снижение овариального резерва, качества ооцитов [3, 7, 8]. Кроме того, доля ВИЧ-инфицированных женщин, почти в 10 раз больше по распространению инфекций половых путей и их последствий, чем в общей популяции [3, 9, 10]. Процессы свободнорадикального окисления при социально-значимых инфекционных заболеваниях (гемоконтактных вирусных

гепатитах и ВИЧ-инфекции) имеют выраженный дисбаланс между про- и антиоксидантными факторами. В группе женщин с ВИЧ-инфекцией и недостаточностью α -токоферола отмечается высокая частота нарушений менструального цикла, случаев бесплодия и недостаточности лютеиновой фазы [11, 12].

Цель исследования: установить корреляцию основных нейроэндокринных и метаболических показателей, ассоциированных с бесплодием и дать прогностическую оценку репродуктивных нарушений у ВИЧ-инфицированных женщин стадии 4Б и 4В.

Материалы и методы. Работа выполнена в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» 2015–2019 г. Клиническое обследование женщин, больных ВИЧ-инфекцией стадии 4Б и 4В проводилось в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» г. Иркутска.

Дизайн исследования: кросс-секционное, когортное исследование. В исследование вошли 83 женщины репродуктивного возраста с ВИЧ-инфекцией, они находились на стационарном лечении для подбора ВААРТ. Каждая пациентка подписала информированное согласие на участие в данном исследовании. В работе с женщинами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2013 ред.). Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом.

Критерии включения женщин в исследование:

- возраст от 18 до 45;
- ВИЧ-инфекция, диагноз выставлен на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден обнаружением специфических антител методом ИФА и иммунного блоттинга к белкам ВИЧ 1 типа;
- подписание информированного согласия;
- регулярная половая жизнь в течение года при отсутствии контрацепции.

¹ Ethics Committee of the American Fertility Society. Ethical considerations of assisted reproductive technologies // *Fertil Steril*. 1990. Vol. 62. No. 4. P. 665–685. [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)56987-8/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)56987-8/pdf).

Критерии исключения:

- возраст меньше 18 лет или больше 45 лет;
- наличие соматической патологии, повышающей риск для субъекта либо мешающей полному выполнению участником условий исследования, или не дающей закончить исследование;
- удаление матки и/или придатков с двух сторон;
- ВИЧ-инфицированные женщины с неизвестной фертильностью.

Все обследуемые женщины с ВИЧ-инфекцией были разделены на пять категорий фертильности:

1) фертильные (женщины, имевшие беременность в течение текущего года или продолжающие сохранять беременность в данное время) — 22 (27%);

2) предполагаемо фертильные (женщины, имевшие в анамнезе беременность более 1 года назад) — 18 (22%);

3) первично бесплодные (женщины, в анамнезе которых не было беременности, несмотря на регулярные половые контакты в течение года при условии отсутствия использования методов контрацепции) — 12 (14%);

4) вторично бесплодные (бесплодные женщины с наличием беременности в анамнезе) — 14 (17%);

5) с неизвестной фертильностью (женщины с отсутствием беременности в анамнезе вследствие использования методов контрацепции, и/или при условии нерегулярных половых контактов) — 17 (20%).

Из исследования были исключены 33 женщины, которые на момент обследования имели активную форму туберкулеза, подтвержденную лабораторными и рентгенологическими методами (9 человек), выраженную соматическую патологию (цирроз печени, цитомегаловирусный энцефалит — 6 человек), в анамнезе оперативное вмешательство — экстирпация матки (1 человек), женщины с неизвестной фертильностью (17 человек).

По данным активного выявления бесплодия в Иркутской области доля бесплодных женщин в здоровой популяции составила $19,56 \pm 1,1\%$ [13], контингент женщин с первичным бесплодием составил $32,5 \pm 0,7\%$, со вторичным бесплодием $67,5 \pm 0,7\%$. Сравнивая данные, полученные в нашем исследовании, статус фертильности ВИЧ инфицированных женщин характеризуется низким уровнем: 27% являются фертильными, 22% — предполагаемо фертильными, 31% — бесплодными (14% — первично бесплодными, 17% — вторично бесплодными), 20% — с неизвестной фертильностью.

Анализ медицинской документации. Проведен анализ данных медицинских карт стационарного

больного (форма № 003 от 4.10.1980 №1030 МЗ ССР, форма 081/y) отделения № 5 ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» г. Иркутска.

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 разделы: личные данные (возраст, национальность, образование, социальный статус, место проживания), жалобы при обращении, сопутствующие гинекологические заболевания, перенесенные соматические заболевания, инфекционный анамнез. Анкета исследования социально-биологического и семейно-бытового статуса женщин репродуктивного возраста включала вопросы социально-биологического, семейно-бытового статуса, акушерско-гинекологического анамнеза, жалоб и объективного статуса.

Гинекологический анамнез включал следующую информацию: возраст менархе, особенности становления менструальной функции: регулярность, наличие болей, объем 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-го года при регулярной половой жизни без контрацепции изучали длительность бесплодия, фертильность полового партнера, результаты проведенных ранее обследований и лечений половых партнеров.

Общеклинические исследования. Объективный осмотр включал оценку физического развития по индексу массы тела, предложенному G. Brey (отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат); измерение артериального давления (АД), температуры тела. Проводили оценку наличия или отсутствия трофических кожных проявлений, регистрация гирсутизма (Ferriman D., Galwey I., 1961). Общепринятое гинекологическое обследование дополнили осмотр и пальпация молочных желез, оценка наличия и степени галактореи, характер и степень оволосения.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на аппарате Samsung Medison SonoAce

R5 (производство Корея) с конвексными абдоминальными трансдьюсерами (3,5 МГц) и трансвагинальными трансдьюсерами (5–7,5 МГц).

Характер выявленных гинекологических нарушений рубрифицировали в соответствии с МКБ-10.

Лабораторные исследования. В качестве материала для лабораторных исследований использовали сыворотку, плазму крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Кровь брали с помощью одноразовых вакуумных систем из локтевой вены, после 15-минутного отдыха, натошак, с 8 до 9 часов утра, с учетом фаз менструального цикла (на 3–9-й день менструального цикла) или на фоне аменореи. Содержание CD4-лимфоцитов в крови определялось методом проточной цитометрии на лазерном проточном цитофлуориметре FACS CALIBUR 40 («Becton Dickinson», США) с использованием трехцветных реагентов TriTEST CD3/CD4/CD8 («Becton Dickinson», США). Иммунологическое обследование включало определение количественных показателей клеточного иммунитета: Т-лимфоцитов (CD3) и их основных субпопуляций Т-хелперов/индукторов (CD4). Исследования осуществляли с использованием моноклональных антител фирмы «Berhing» в лимфоцитотоксическом тесте (NIH USA). Вирусологическое исследование (качественная ПЦР — определение вирусной ДНК в лимфоцитах, и 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 фирмы «Roche» — «Amplicor HIV-1 Monitor test». 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.

Спектрофотометрические и спектрофлуориметрические методы. Содержание субстратов с сопряженными двойными связями (ДВ.СВ), диеновые конъюгаты (ДК) и кетодиены (КД) и сопряженные триены (СТ) (Волчегорского И.А. и др., 1989); активность супероксиддисмутазы (СОД) (Misra H.P. et al., 1972); общая антиокислительная активность крови (ОАО) (Клебанов Г.И. и др., 1988); ТБК-активные продукты ПОЛ (ТБК-АП); восстановленный глутатион (GSH) и окисленный глутатион (GSSG).

Иммуноферментные методы. Определение концентрации пролактина (ПРЛ), лютеинизиру-

щего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Тс), кортизола, 17-ОН-прогестерона (17-ОН-Пр), эстрадиола (Э2), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3св), свободного тироксина (Т4св), прогестерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-S), 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; свободный Т4 и свободный Т3 — 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.

Статистические методы исследования. 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)). Биометрический анализ включал анализ таблиц сопряженности с оценкой значений статистики Пирсона хи-квадрат (χ^2) или точного одностороннего критерия Фишера. Для анализа внутригрупповых связей количественных признаков использовали корреляционный анализ Спирмана. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Согласно приведенному выше исследованию по формированию групп фертильности, женщины с ВИЧ-инфекцией были распределены на две группы. В группу с репродуктивными нарушениями вошли 27 женщин (средний возраст $30,8 \pm 2,9$ года), а в группу без репродуктивных нарушений вошли 23 фертильные или предполагаемо фертильные женщины (средний возраст $31,4 \pm 7,1$ года).

Диагноз ВИЧ-инфекция выставлен на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден обнаружением специфических антител методом ИФА и иммунного блоттинга

к белкам ВИЧ 1 типа, все женщины, вошедшие в исследование, имели 4 стадию заболевания (4Б и 4В) на основании приказа Минздрава России от 17.03.2006 г.

ВИЧ-статус женщин в обеих группах не различался. Средняя продолжительность заболевания у ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями составила $10 \pm 1,5$ года, в группе сравнения $8 \pm 2,5$ лет без статистически значимых отличий. В группе с репродуктивными нарушениями 35% женщин получали ВААРТ, без репродуктивных нарушений — 40%. Основным путем передачи вируса был половой в двух группах.

У ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями были выявлены гормональные особенности (таблица), а именно: уровень пролактина был выше в 2,5 раз ($p=0,0001$), ФСГ в 1,5 раз ($p=0,009$), кортизол в 1,4 раза ($p=0,001$), при этом отмечено снижение уровня ДГЭА-S в 3 раза ($p=0,00002$), ТЗсв гормона в 1,5 раза ($p=0,03$) в сравнении с ВИЧ-инфицированными фертильными женщинами. Для ВИЧ инфицированных женщин с бесплодием было характерным снижение овариального резерва и стероидпродуцирующей функции яичников: снижение Тс в 4,5 раза ($p=0,0003$), снижение уровня эстрадиола в 1,6 раза ($p=0,001$), АМГ в 3,4 раза ($p=0,0002$) и прогестерона в 2 раза ($p=0,001$), что может сигнализировать об недостаточности овulatoryной функции.

Для анализа внутри- и межсистемных отношений в группах ВИЧ-инфицированных женщин был проведен корреляционный анализ. Данное исследование показало наличие в группе женщин с ВИЧ-инфекцией без репродуктивных нарушений 8 (3 отрицательных и 5 положительных) статистически значимых корреляционных зависимостей (рис. 1), а в группе ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями — 14, среди них 6 положительных и 8 отрицательных (рис. 2).

У ВИЧ-инфицированных женщин без репродуктивных нарушений было установлено 3 взаимосвязи в системе ПОЛ-АОЗ. Положительные корреляционные зависимости отмечены между уровнем двойных связей и ДК ($r=0,61$; $p<0,001$) и ДК и КД и СТ ($r=0,59$; $p<0,001$), представляются закономерными, логичными и свидетельствуют об активации процессов ПОЛ на различных этапах, что имеет место на фоне хронического инфекционного процесса. Корреляция уровней КД и СТ с α -токоферолом ($r=0,38$; $p=0,032$) указывает на наличие относительного баланса в биохимических процессах ПОЛ — АОЗ, когда в ответ на увеличение уровня продуктов перекисидации повышается активность системы АОЗ. Выявлено 3 статистически значимых корреляционных связи в системе гормональной регуляции: закономерная связь Тс с 17-ОН Пр ($r=0,57$; $p<0,001$), обратная зависимость Тс и ЛГ ($r=-0,48$; $p=0,024$), а также кортизола

Таблица

Особенности состояния системы нейроэндокринной регуляции у ВИЧ-инфицированных женщин ($M \pm \sigma$, Ме, 25–75%)

Table

Features of the state of the neuroendocrine regulation system in HIV-infected women ($M \pm \sigma$, Me, 25–75%)

Показатель	ВИЧ без репродуктивных нарушений (n=27)	ВИЧ с репродуктивными нарушениями (n=23)
ПРЛ, мЕД/мл	$242,57 \pm 107,07$, 224,5 (171,0 и 304,0)	$670,41 \pm 343,09^*$, 544,0 (432,0 и 913,0), $p=0,0001$
ЛГ, мЕД/мл	$5,46 \pm 4,03$, 4,90 (2,40 и 8,10)	$8,16 \pm 3,2$, 3,90 (5,9 и 11,0)
ФСГ, мЕД/мл	$3,70 \pm 1,87$, 3,90 (1,95 и 5,15)	$5,45 \pm 3,08^*$, 5,0 (3,60 и 6,80), $p=0,009$
Е2, пмоль/л	$187,1 \pm 76,3$, 165,2 (180,0 и 287,0)	$116,6 \pm 32,02^*$, 116,0 (102,0 и 136,0), $p=0,0001$
Тс, нмоль/л	$6,08 \pm 1,86$, 2,40 (3,65 и 8,85)	$1,36 \pm 1,22^*$, 1,0 (0,1 и 2,1), $p=0,0003$
17-ОН-Пр, нмоль/л	$4,23 \pm 1,88$, 3,9 (2,60 и 6,10)	$4,08 \pm 2,82$, 3,5 (1,8 и 6,1)
Кортизол, нмоль/л	$686,61 \pm 458,76$, 535,0 (373,0 и 890,0)	$934,24 \pm 527,4^*$, 1040,0 (775,0 и 1227,0), $p=0,001$
ТТГ, мЕД/мл	$2,12 \pm 1,66$, 1,60 (1,2 и 2,5)	$1,98 \pm 1,39$, 1,60 (1,0 и 2,7)
ТЗ св, пмоль/л	$7,48 \pm 4,91$, 4,05 (5,60 и 9,40)	$4,90 \pm 3,12^*$, 4,6 (2,20 и 5,90), $p=0,03$
Т4 св, пмоль/л	$11,7 \pm 2,36$, 12,1 (10,5 и 13,0)	$11,5 \pm 2,66$, 12,2 (10,0 и 13,0)
Рg, нмоль/л	$10,1 \pm 3,45$, 11,1 (10,6 и 12,9)	$4,67 \pm 2,59^*$, 5,40 (3,6 и 6,6), $p=0,00003$
АМГ, нг/мл	$4,23 \pm 2,3$, 1,6 (1,6 и 2,8)	$1,23 \pm 1,24^*$, 0,9 (0,1 и 1,8), $p=0,0002$
ДГЭА-S, мкмоль/л	$9,02 \pm 4,08$, 10,5 (10,1 и 11,2)	$2,98 \pm 2,14^*$, 2,8 (0,9 и 4,8), $p=0,00002$

Примечание: * критерий Манна–Уитни (U-test).

Note: * Mann–Whitney U-test.

и ФСГ ($r=-0,35$; $p=0,035$). Также в данной группе выявлено две статистически значимых межсистемных связи: ФСГ с ТБК-АП ($r=0,37$; $p=0,010$) и пролактина с GSH ($r=-0,67$; $p=0,001$).

ясняться тем, что при инфекционном процессе увеличивается содержание окисленного глутатиона, расход ферментов антиоксидантной защиты на его нейтрализацию. Выявилась закономерная связь α -

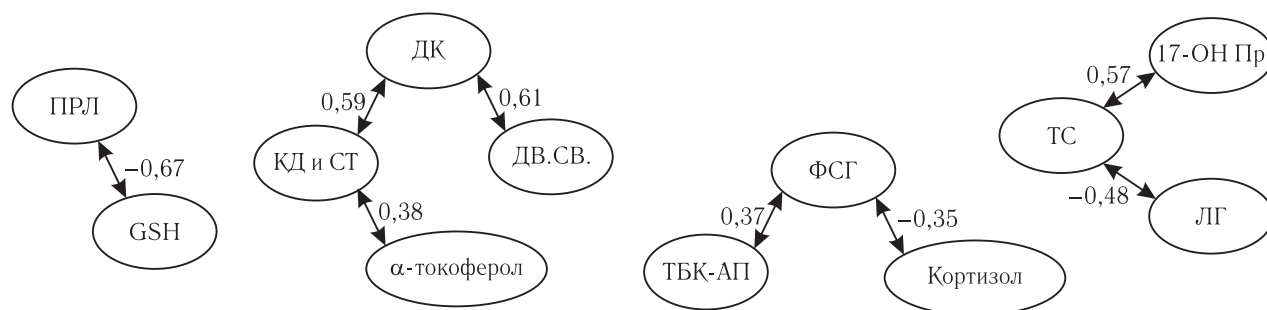


Рис. 1. Корреляционные связи систем ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции у фертильных женщин с ВИЧ-инфекцией
Fig. 1. Correlation between the parameters of the lipid peroxidation — antioxidant system and neuroendocrine regulation in fertile women with HIV

У женщин с ВИЧ-инфекцией и репродуктивными нарушениями были зафиксированы следующие статистически значимые связи: ДК с КД-СТ ($r=0,45$; $p=0,002$), ДК с ДВ.св. ($r=0,77$; $p<0,001$) и КД и СТ с ДВ.св. ($r=0,64$; $p=0,001$), указывающие на усиление расходования субстратов липопероксидации, и, как следствие, интенсификация процессов ПОЛ. Также отмечалось присоединение новых зависимостей в системе ПОЛ-АОЗ: положительной — КД и СТ — GSSG ($r=0,42$; $p=0,015$)

токоферола с ретинолом ($r=0,59$; $p=0,002$), которая свидетельствует о синергичном взаимодействии данных витаминов, однако недостаточном в условиях развития оксидативного стресса. Взаимосвязь α -токоферола с GSSG ($r=-0,54$; $p=0,0017$) подтверждает недостаточную активность неферментативных компонентов антиоксидантной защиты у пациенток данной группы.

Также были зафиксированы внутрисистемные взаимосвязи в системе нейроэндокринной регуля-

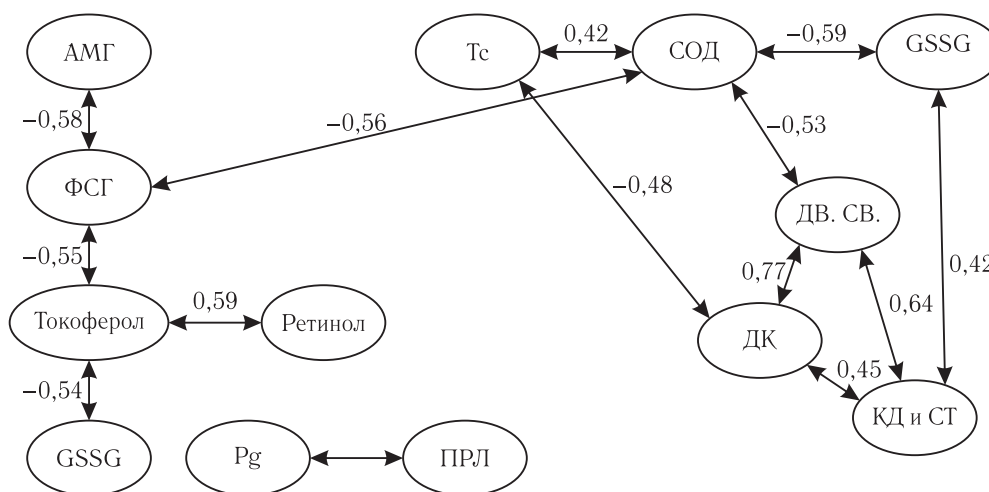


Рис. 2. Корреляционные связи систем ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции у женщин с ВИЧ-инфекцией и бесплодием
Fig. 2. Correlation between the parameters of the lipid peroxidation — antioxidant system and neuroendocrine regulation in infertile women with HIV

и отрицательной направленности — ДВ.св. с СОД ($r=-0,53$; $p=0,004$), указывающие на усиление процессов ПОЛ и несостоятельность ферментативного звена АОЗ. Также в данной группе была зарегистрирована отрицательная связь между СОД и GSSG ($r=-0,59$; $p=0,008$), что может объ-

ясняться тем, что при инфекционном процессе увеличивается содержание окисленного глутатиона, расход ферментов антиоксидантной защиты на его нейтрализацию. Выявилась закономерная связь α -токоферола с ретинолом ($r=0,59$; $p=0,002$), которая свидетельствует о синергичном взаимодействии данных витаминов, однако недостаточном в условиях развития оксидативного стресса. Взаимосвязь α -токоферола с GSSG ($r=-0,54$; $p=0,0017$) подтверждает недостаточную активность неферментативных компонентов антиоксидантной защиты у пациенток данной группы.

$p=0,008$). Для ВИЧ-инфекции характерно снижение уровня тестостерона, нарушение синтеза гормона в яичниках и надпочечниках, и, как следствие, гормональный дисбаланс и запуск процессов ПОЛ, сопровождающийся накоплением продуктов липопероксидации со снижением антиоксидантной защиты. Появляются взаимосвязи отрицательной направленности между ФСГ и СОД ($r=-0,56$; $p=0,002$), а также α -токоферолом и ФСГ ($r=-0,55$; $p=0,0025$), подтверждающие созависимость компонентов антиоксидантной защиты и системы нейрогуморальной регуляции.

Резюмируя можно отметить, что для женщин с нарушениями фертильности было характерно увеличение уровня первичных продуктов ПОЛ — ДК в 1,4 раза ($p=0,03$) и вторичных продуктов — КД и СТ — в 2,4 раза ($p=0,0002$). При этом изменений в содержании конечных ТБК-активных продуктов не было выявлено ($p>0,05$). У ВИЧ-инфицированных женщин с репродуктивными нарушениями выявлено снижение активности основного антиоксидантного фермента — супероксиддисмутазы в 1,1 раза ($p=0,001$), α -токоферола в 1,3 раза ($p=0,001$) и ретинола в 1,8 раза ($p=0,0001$), а также повышение содержания уровня окисленного глутатиона (GSSG) в 1,3 раза ($p=0,03$). Корреляционный анализ взаимосвязей метаболических и гормональных изменений у женщин с нарушением фертильности и ВИЧ-инфекцией и выявил количественные особенности внутри- и межсистемных взаимоотношений в сторону увеличения их числа и преобладанием положительных нестабильных связей.

Заключение. Доля ВИЧ-инфицированных женщин, состоящих на диспансерном учете в учреждениях службы СПИД в Восточной Сибири (Россия), растет с каждым годом. Анализ групп населения привел к выводу, что число фертильных женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита челове-

ка, возрастает. Для реалий современности уже неоспорим тот факт, что ВИЧ-инфекция все чаще поражает женщин, не относящихся к маргинальным слоям общества, а гетеросексуальный путь является основным путем передачи ВИЧ-инфекции [14, 15]. В этой связи появилась необходимость изучения особенностей репродуктивных нарушений и их коррекции у данной категории пациентов, в том числе рождения ими здоровых детей.

По нашим данным, снижение овариального резерва, стероидной функции яичников, повышение пролактинергической функции гипофиза у ВИЧ-инфицированных женщин с бесплодием ассоциированы с недостаточностью ряда антиоксидантов (ретинола, токоферола, супероксиддисмутазы) и развитием оксидативного стресса с преимущественным накоплением промежуточных продуктов пероксидации липидов. Помимо известного неполноценного клеточно-опосредованного иммунного ответа на вирусную инфекцию, нами обнаружены нарушения функционирования системы ПОЛ-АОЗ, нейроэндокринной регуляции.

Одной из важнейших задач как эпидемиологии, так и всей профилактической медицины является минимизация (а в некоторых случаях — и ликвидация!) рисков формирования заболеваемости населения. Комплексная оценка эпидемиологического риска позволяет вскрывать причинно-следственные связи развития заболеваемости и служит основой для принятия адекватных управленческих решений в сфере эпидемиологического надзора [15]. Прогноз развития репродуктивных нарушений у женщин с ВИЧ-инфекцией включает следующие значимые параметры системы ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции: СОД, ретинол, α -токоферол, эстрадиол, пролактин, тестостерон, которые необходимо учитывать для профилактики и коррекции нарушений фертильности у данного контингента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daar E.S., Daar J.F. Human immunodeficiency virus and fertility care: embarking on a path of knowledge and access // *Fertil Steril*. 2006. No. 85. P. 298–300. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.018.
2. Human immunodeficiency virus (HIV) and infertility treatment: a committee opinion // *Fertil Steril*. 2010. Vol. 104. No. 1. P. e1–e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.004.
3. Лещенко О.Я., Генич Е.В. Репродуктивные нарушения и их патогенетические механизмы у ВИЧ-инфицированных женщин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. No. 11 (4). P. 20–29. [Leshchenko O.Y., Genich E.V. Reproductive disorders and their pathogenetic mechanisms in women with HIV. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, No. 11 (4), pp. 20–29. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-20-29 (In Russ.).]
4. Shugaeva S., Petrova A., Vaniarkina A., Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure // *Archives of Disease in Childhood*. 2019. No. 104 (S3). P. A143. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.329.

5. Petrova A., Vaniarkina A., Plotnikova J., Rychkova L., Moskaleva E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV-exposed neonates // *Archives of Disease in Childhood*. 2019. No. 104 (S3). P. A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9.
6. Moskaleva E., Petrova A., Smirnova S., Rychkova L., Vanyarkina A. HIV infection in children with perinatal transmission: clinical and immunological features // *Archives of Disease in Childhood*. 2019. No. 104 (S3). P. A113. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.263.
7. Hinz S., Mc Cormack D., van der Spuy Z.M. Endocrine function in HIV-infected women // *Gynecological Endocrinology*. 2002. No. 16. P. 33–38. doi: 10.1080/gye.16.1.33.38.
8. Clark R.A., Mulligan K., Stamenovic E. et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies // *The Journal of Infectious Diseases* 2001. No. 184. P. 1325–1327. doi: 10.1086/323999.
9. Sobel J.D. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women // *Clinical Infectious Diseases*. 2000. No. 31. P. 1225–1233. doi: 10.1086/317436.
10. Марьянян А.Ю., Слепченко В.В., Рашидова М.А., Подкаменева Т.В., Колесникова Л.И. Современные представления об особенностях микробиотоза влагалища у ВИЧ-позитивных женщин фертильного возраста // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 12. С. 12–17. doi: 10.18565/aig.2019.12.12-17 [Maryanyan A.Yu., Slepchenko V.V., Rashidova M.A., Podkameneva T.V., Kolesnikova L.I. Modern ideas about the features of vaginal microbiocenosis in HIV-positive women of childbearing age. *Obstetrics and gynecology*, 2019, No. 12, pp. 12–17 (In Russ.)].
11. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Timofeeva E., Leshchenko O.Ya., Vanteeva O. Menstrual and reproductive function in women with HIV-infection and antioxidant vitamins deficiency // *Journal of AIDS and Clinical Research*. 2014. No. 5 (12). P. 1–5.
12. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я., Вантеева О.А., Рашидова М.А. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией // *Терапевтический архив*. 2016. № 88 (11). С. 17–21. doi: 10.17116/terarkh2016881117-21. [Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaja M.A., Grebenkina L.A., Timofeeva E.V., Leshchenko O.Ya., Vanteeva O.A., Rashidova M.A. Evaluation of pro and antioxidant status in women with HIV and co-infection. *Terapevticheskij arhiv*, 2016, No. 88 (11), pp. 17–21. doi: 10.17116/terarkh2016881117-21 (In Russ.)].
13. Боева А.В., Лещенко Я.А., Кулешова М.В., Лещенко О.Я., Черкашин А.К. Семейно-демографические процессы в Иркутской области. Иркутск, 2017. 212 с. [Boeva A.V., Leshchenko Ya.A., Kuleshova M.V., Leshchenko O.Ya., Cherkashin A.K. *Family and demographic processes in the Irkutsk region*. Irkutsk, 2017, 212 (In Russ.)].
14. Колесников С.И., Савилов Е.Д., Савченков М.Ф., Лещенко Я.А., Малов И.В. и др. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика) // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016. № 6. С. 472–481. doi: 10.15690/vramn640. [Kolesnikov S.I., Savilov E.D., Savchenkov M.F. et al. Sanitary-Epidemiological Status of Siberian Population (Medico-Demographical and Epidemiological Characteristics). *Annals of the Russian academy of medical sciences*, 2016, No. 6, pp. 472–481. doi: 10.15690/vramn640 (In Russ.)].
15. Савилов Е.Д., Шугаева С.Н., Брико Н.И., Колесников С.И. Риск базовая концепция эпидемиологии // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019. № 74 (1). С. 54–60. doi: 10.15690/vramn1006. [Savilov E.D., Shugaeva S.N., Briko N.I., Kolesnikov S.I. Risk A Basic Concept of Epidemiology. *Annals of the Russian academy of medical sciences*, 2019, No. 74 (1), pp. 54–60. doi: 10.15690/vramn1006 (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 30.04.2020 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — Лещенко О.Я., Колесникова Л.И. Вклад в сбор данных — Генич Е.В., Лещенко О.Я. Вклад в анализ данных и выводы — Лещенко О.Я., Даренская М.А. Вклад в подготовку рукописи — Лещенко О.Я.

Сведения об авторах:

Лещенко Ольга Ярославна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела научных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; e-mail: loyairk@mail.ru; ORCID 0000-0002-5335-1248; Web of Science Researcher ID Q-9723-2016; <https://publons.com/researcher/1708442/olga-leshchenko>; SPIN-код 8541-9447;

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

Даренская Марина Александровна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru; ORCID 0000-0003-3255-2013; Web of Science Researcher ID O-4490-2015; eLibrary SPIN 3327-4213; <https://publons.com/researcher/2338405/marina-a-darenskaya>;

Колесникова Любовь Ильинична — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru; ORCID 0000-0003-3354-2992; Web of Science Researcher ID P-2661-2015; eLibrary SPIN 1584-028; <https://publons.com/researcher/2331968/lubov-kolesnikova>.