

Значение толл-подобных рецепторов в прогнозировании активации латентной герпес-вирусной инфекции во время беременности

Т.Н. Савченко^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-7244-4944, 12111944t@mail.ru

Л.А. Озолина^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2353-123X, ozolina@yandex.ru

М.И. Агаева¹, ORCID: 0000-0001-5138-8357, madlen1690@mail.ru

М.Ю. Шморгунова¹, ORCID: 0000-0002-4412-8968, mshmorgunova@bk.ru

Е.Д. Головкин¹, e.d.golovko@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Центральная клиническая больница гражданской авиации; 125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, д. 7

Резюме

Введение. Невынашивание беременности – патологическое состояние, характеризующееся самопроизвольным прерыванием беременности при сроке до 22 недель или рождением плода массой менее 500 г. Причины невынашивания достаточно разнообразны, и одним из важных этиологических факторов развития данной патологии являются вирусные инфекции, в т. ч. герпес-вирусная инфекция (ГВИ).

Активация герпесвирусной инфекции (ГВИ) оказывает крайне неблагоприятное влияние на течение беременности. До настоящего времени недостаточно изучен вопрос механизма реактивации герпес-вирусов (ГВ) и роли толл-подобных рецепторов (TLR) в прогнозировании активации латентной ГВИ во время беременности.

Целью исследования является определение возможностей прогнозирования активации латентной герпес-вирусной инфекции во время беременности.

Материалы и методы. Обследовано 110 беременных с различным течением ГВИ, которым проведено изучение уровня экспрессии TLR и определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов.

Результаты и обсуждение. С учетом высокой специфичности TLR8 и системы интерферонов (ИФН) к вирусным антигенам можно предположить, что активация TLR и развитие ранних цитокиновых реакций до выявления специфических антител у лиц с латентным течением ГВИ являются предикторами развернутой герпетической инфекции. Уровни экспрессии TLR8 и концентрации ИФН-γ и ИЛ-10 на локальном уровне у пациенток с латентной формой ГВИ могут быть расценены как предикторы перехода ГВ из латентной фазы жизненного цикла в литическую фазу.

Заключение. При активном течении ГВИ во время беременности каскад противовирусных иммунных реакций, лежащих в основе естественного иммунного ответа, разворачивается на локальном уровне вне зависимости от локализации антигена, и лишь срыв адаптационно-компенсаторных механизмов приводит к реализации системного противовирусного иммунного ответа. Это указывает на важную роль ГВИ, в особенности активных ее форм, в угнетении иммунитета во время беременности.

Ключевые слова: герпес-вирусная инфекция, беременность, невынашивание, толл-подобные рецепторы (TLR), цитокиновый статус

Для цитирования: Савченко Т.Н., Озолина Л.А., Агаева М.И., Шморгунова М.Ю., Головкин Е.Д. Значение толл-подобных рецепторов в прогнозировании активации латентной герпес-вирусной инфекции во время беременности. *Медицинский совет.* 2021;(4):185–189. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-185-189.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The value of toll-like receptors in predicting the activation of latent herpesvirus infection during pregnancy

Tatyana N. Savchenko^{1,2✉}, ORCID: 0000-0001-7244-4944, 12111944t@mail.ru

Lyudmila A. Ozolina^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2353-123X, ozolina@yandex.ru

Madina I. Agayeva¹, ORCID: 0000-0001-5138-8357, madlen1690@mail.ru

Mariya Yu. Shmorgunova¹, ORCID: 0000-0002-4412-8968, mshmorgunova@bk.ru

Elizaveta D. Golovko¹, e.d.golovko@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Introduction. Recurrent pregnancy loss is a pathological condition characterized by inevitable miscarriage before 22 weeks of pregnancy or at birth of a fetus below 500 g of weight. The causes of miscarriage are quite diverse, and viral infections, including herpesvirus infection (HVI), is one of the important etiological factors for the development of this pathology.

Activation of herpesvirus infection (HVI) has an extremely adverse effect on the course of pregnancy. The issue of the mechanism of reactivation of herpes viruses (HS) and the role of toll-like receptors (TLR) in predicting the activation of latent HVI during pregnancy has been insufficiently studied until the present.

The study is aimed at evaluating the possibilities of predicting the activation of latent herpesvirus infection during pregnancy.

Materials and methods. A total of 110 pregnant women with different courses of HVI were examined. The examination included the study of the TLR expression level and measurement of the pro- and anti-inflammatory cytokine levels.

Results and discussion. Given the high specificity of TLR8 and the interferon system (IFN) against viral antigens, it can be assumed that the activation of TLR and the development of early cytokine reactions prior to the detection of specific antibodies in patients with latent HVI are predictors of advanced herpes infection. The levels of TLR8 expression and concentration of IFN- γ and IL-10 at the local level in patients with latent BBVI can be regarded as predictors of the transition of HBV from the latent phase of the life cycle to the lytic phase.

Conclusion. If HVI develops actively during pregnancy, the antiviral immune response cascade that underlie the natural immune response starts at the local level, regardless of the localization of the antigen, and only a breakdown of the compensatory and adaptive mechanisms leads to the implementation of a systemic antiviral immune response. This suggests the important role of HVI, especially of its active forms, in the suppression of immunity during pregnancy.

Keywords: herpesvirus infection, pregnancy, recurrent pregnancy loss, toll-like receptors (TLR), cytokine status

For citation: Savchenko T.N., Ozolinya L.A., Agayeva M.I., Shmorgunova M.Yu., Golovko E.D. The value of toll-like receptors in predicting the activation of latent herpesvirus infection during pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):185–189. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-185-189.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности – патологическое состояние, характеризующееся самопроизвольным прерыванием беременности при сроке до 22 нед. или рождением плода массой менее 500 г. Причины невынашивания достаточно разнообразны, и одним из важных этиологических факторов развития данной патологии являются вирусные инфекции, в т. ч. герпес-вирусная инфекция (ГВИ) [1].

К сожалению, каждый год отмечается тенденция к росту выявления ГВИ у беременных. При ГВИ до 30% в ранние сроки и до 60% в поздние сроки гестации отмечается прерывание беременности, в 20% случаях наблюдается внутриутробное инфицирование плода [2]. Наиболее опасными считаются литические формы ГВИ вследствие подавления клеточного иммунитета в связи с поддержанием иммунологической толерантности к аллоантигенам плода, что также создает условия для обострения латентно протекающей ГВИ [3]. Зачастую переход ГВИ в активную фазу протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику вируса во время беременности и способствует инфицированию окружающих [4].

Защита организма человека от патогенов обеспечивается взаимодействием систем врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Практически сразу после контакта чужеродный агент распознается клетками врожденного иммунитета (это первая линия защиты). Патогенные микроорганизмы экспрессируют на своей поверхности особые структуры – паттерны, ассоциированные с микроорганизмами: липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки

бактериальных клеток, липотейхоевые кислоты, пептидогликаны, РНК вирусов, флагеллин. Эти структуры неспецифичны, являются общими для различных патогенов [5]. Реализация основной функции врожденного иммунитета – распознавание чужеродных структур – возможна благодаря существованию паттерн-распознающих рецепторов, в частности толл-подобных рецепторов (TLR). Из всех паттерн-распознающих рецепторов толл-подобные рецепторы являются наиболее изученными [6]. Семейство толл-подобных рецепторов очень широко представлено в организме: выявлена экспрессия TLR на многих ядродержащих клетках организма, в частности на большинстве клеток иммунной системы (моноцитах, лейкоцитах, дендритных антигенпрезентирующих клетках), а также на клетках эпителия слизистых оболочек ЖКТ, респираторного тракта, репродуктивной системы, фибробластах, клетках эндотелия сосудов, кардиомиоцитах, клетках роговицы, глиальных клетках. Существуют также данные об экспрессии TLR на В- и Т-лимфоцитах [7]. После активации TLR запускается экспрессия генов цитокинов, продукты которых обеспечивают развитие реакций адаптивного иммунитета. Иммунная система женщины подвергается перестройке во время беременности – развивается состояние физиологической иммуносупрессии. Изменения при этом развиваются как на местном, так и на системном уровне. В кровоток женщины поступает большое количество биологически активных веществ – хорионический гонадотропин, кортикотропин-рилизинг гормон, прогестерон. В ответ на повышение концентрации этих веществ происходит активация клеточных элементов системы врожденного

иммунитета – моноцитов и одновременное подавление активности Т- и В-лимфоцитов, являющихся компонентами адаптивного иммунитета [8]. Таким образом, во время беременности роль факторов врожденного иммунитета, в т. ч. TLR как распознающих структур, становится еще более значимой [9].

Целью нашего исследования явилось определение возможностей прогнозирования активации латентной герпес-вирусной инфекции во время беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 110 беременных в первой половине гестации в возрасте от 18 до 38 лет (средний возраст $26,5 \pm 5,6$ лет). Пациентки были разделены на 2 группы, из которых 35 (31,8%) пациенток с признаками литической формы ГВ отнесены в I группу (основную группу). Литическое течение ГИ подтверждалось на основании лабораторного обнаружения иммуноглобулинов класса М (IgM) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также выявления вирусной ДНК в соскобе из цервикального канала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). II группу (группу сравнения) составили 75 (68,1%) беременных с латентным течением ГВИ, у которых по данным лабораторных исследований определялись специфические IgG в сыворотке крови в низких диагностических титрах при отсутствии IgM и вирусной ДНК в мазках-соскобах эндоцервикса. Экспрессию толл-подобных рецепторов 2, 3, 4, 8 на поверхности клеток цервикального канала определяли методом ПЦР в реальном времени, совмещенном с реакцией обратной транскрипции. Также определяли уровни про- и противовоспалительных цитокинов (концентрации ИФН- γ , ФНО- α , Ил4, Ил8, Ил10) в соскобе эндоцервикса. Все полученные результаты подвергались статистическому анализу. Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ STATISTICA версии 8.0 и trialной версии STATISTICA 13.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении анамнеза пациенток было установлено преобладание беременных женщин старше 35 лет в I группе в сравнении со II (17,1% и 4% соответственно), что, возможно, связано с иммуносупрессией вследствие длительного воздействия персистирующего ГВ. При изучении анамнеза была выявлена высокая частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний среди пациенток I группы. Так, у беременных с активной формой ГВИ было преобладание детских инфекций и перенесенных ранее ОРВИ – более 4 раз в год в 25,7% (9/35) случаев, в группе сравнения – в 4% (3/75) случаев. С достоверно большей частотой ($p < 0,05$) у беременных I группы регистрировались случаи гриппа, составляя 31,4% (11/35), в то время как во II группе эпизоды гриппа выявлены в 10,6% (8/75) наблюдений. Высокая распространенность частых эпизодов инфекционно-воспалительных заболеваний косвенно доказывает проявление иммуносупрессии у пациенток данной группы.

Анализ гинекологического анамнеза показал значимые нарушения менструального цикла у пациенток I группы, проявляющиеся олигоменореей и дисменореей. При ретроспективном анализе выявлено, что в анамнезе у каждой 4-й пациентки I группы обследуемых были самопроизвольные выкидыши, составляя 21,4% (в группе сравнения – 7%) ($p < 0,05$).

Изучение течения настоящей беременности показало преобладание случаев невынашивания беременности у пациенток с активными формами ГВИ, среди которых каждая 3-я беременность была неразвивающейся, а у каждой 5-й пациентки диагностирован начавшийся выкидыш, что, вероятно, связано с прямым эмбриотоксическим действием на плод реплицирующихся герпес-вирусов.

При оценке результатов микроскопического исследования отделяемого половых путей среди обследуемых пациенток нами было выявлено достоверное преобладание ($p < 0,05$) воспалительных изменений в мазке из цервикального канала среди беременных I группы. Количество лейкоцитов в цервикальном канале свыше 25 клеток в поле зрения выявлялось у 13 (37,1%) пациенток I группы и у 9 (12 %) – II группы.

При анализе иммунного статуса была проведена оценка уровней экспрессии TLR- 2, 3, 4, 8 в качестве главных рецепторов врожденного иммунитета, которые способны активировать иммунный ответ за счет развития цитокиновых реакций. У пациенток I группы была диагностирована достоверно более высокая экспрессия TLR8- и TLR2- клетками цервикального канала по сравнению со II группой, составляя $38,2 \pm 4,3$ ОЕ; $42,4 \pm 14,2$ ОЕ и $18,2 \pm 5,8$ ОЕ; $19,8 \pm 6,4$ ОЕ соответственно ($P < 0,05$), что связано со специфичностью TLR8 к ДНК герпесвирусов. TLR2, в свою очередь, проявляет тропность ко многим бактериальным и вирусным антигенам и индуцирует развитие иммунных реакций. Анализ уровней экспрессии TLR3- и TLR4-клетками цервикального канала не выявил достоверных различий среди пациенток исследуемых групп (табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ между уровнем экспрессии TLR 2, 8 и количеством лейкоцитов в цервикальном канале у беременных исследуемых групп выявил наличие статистически значимой прямой корреляционной связи между локальной лейкоцитарной реакцией и уровнем экспрессии TLR2 ($r_s = 0,369$; $p = 0,041$) клетками цервикального канала в I группе. Корреляционный анализ также позволил выявить наличие прямой корреляционной связи между лейкоцитозом слизистых цервикального канала и экспрессией TLR8 в I группе ($r_s = 0,237$; $p = 0,043$). Корреляционный анализ во II группе показал наличие прямой корреляционной связи между количеством лейкоцитов в цервикальном канале и уровнем экспрессии TLR2 ($r_s = 0,179$; $p = 0,051$). Это свидетельствует о ключевой роли TLR2 и TLR8 в запуске локальной воспалительной реакции. Активация экспрессии TLR приводит к запуску каскада ранних цитокиновых реакций, лежащих в основе естественного иммунного ответа.

При изучении цитокинового статуса у беременных I группы выявлено нарушение баланса между противо-

● **Таблица 1.** Уровни экспрессии толл-подобных рецепторов на поверхности эпителиоцитов цервикального канала

● **Table 1.** Expression levels of toll-like receptors on the surface of epithelial cells of cervix

TLR	Статистические показатели	Группа I (n = 35)	Группа 2 (n = 75)	Достоверность различий (p)
TLR2	M; SD Median [Q1; Q3]	38,2*; 4,3 38,1 [28,2; 49,1]	18,2; 5,8 19,4 [12,6; 22,6]	0,033
	Min-Max	20,1–57,8	8–29	
TLR3	M; SD Median [Q1; Q3]	21,5; 5,5 23 [18,1; 24,5]	19,1; 6,2 19,9 [13,8; 24,6]	0,132
	Min-Max	11–33	8–21	
TLR4	M; SD Median [Q1; Q3]	23,2; 3,1 23,2 [20,8; 25,5]	20,1; 6,3 22,5 [14,5; 24,9]	0,251
	Min-Max	16,1–30,1	8,4–29,4	
TLR8	M; SD Median [Q1; Q3]	42,4*; 14,2 42,1 [26,8; 57,2]	19,8; 6,4 21,7 [16,1–26]	0,036
	Min-Max	24,3–68,8	8,1–30	

Примечание: * достоверность различий между I и II группой.

воспалительными и провоспалительными цитокинами на локальном уровне в пользу последних. Изучение цитокиновой регуляции иммунного ответа показало резкое снижение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 в цервикальном секрете у беременных I группы в сравнении со II группой: уровень ИЛ-10 составил $6,7 \pm 2,2$ и $25,4 \pm 6,0$ пг/мл соответственно, а уровень ИЛ-4 – $13,4 \pm 2,0$ и $24,8 \pm 3,8$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Обнаружено также достоверное увеличение концентрации ИФН- γ и ИЛ-8 в секрете цервикального канала среди обследуемых основной группы по отношению к группе сравнения, которые составили в I группе $33,0 \pm 4,7$ пг/мл и $559,8 \pm 23,0$ пг/мл соответственно, а во II группе – $20,1 \pm 4,3$ пг/мл и $260,2 \pm 10,2$ пг/мл соответственно (табл. 2).

Изучение цитокинового статуса у обследованных пациенток выявило смещение баланса Th1-/Th2-цитокинов в сторону повышенной продукции провоспалительных цитокинов при активации ГВИ.

● **Таблица 2.** Концентрации цитокинов в цервикальной слизи у обследованных женщин

● **Таблица 2.** Concentrations of cytokines in cervical mucus of women examined

Цитокины	Группы обследованных n = 110		Достоверность различий (p)
	Средние значения (M ± m) пг/мл		
	I группа n = 35	II группа n = 75	
TNF-α	0	0,012 ± 0,015	0,12249
IL-10	6,7 ± 2,2*	25,4 ± 6,0	<0,0001
ИФН-γ	33,0 ± 4,7*	20,1 ± 4,3	0,00037
IL-4	13,4 ± 2,0*	24,79 ± 3,8	<0,0001
IL-8	559,8 ± 23,0*	260,2 ± 10,2	0,02022

Примечание: * достоверность различий между группой I и II.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При активном течении ГВИ во время беременности каскад противовирусных иммунных реакций, лежащих в основе естественного иммунного ответа, разворачивается на локальном уровне вне зависимости от локализации антигена, и лишь срыв адаптационно-компенсаторных механизмов приводит к реализации системного противовирусного иммунного ответа. Это указывает на важную роль ГВИ, в особенности активных ее форм, в угнетении иммунитета во время беременности.

С учетом высокой специфичности TLR8 и системы ИФН к вирусным антигенам можно предположить, что активация TLR и развитие ранних цитокиновых реакций до выявления специфических антител у лиц с латентным течением ГВИ являются предшественниками (предикторами) развернутой ГИ.

В связи с вышеизложенными данными обоснован вывод, что изменения уровней экспрессии TLR8 и концентрации ИФН- γ и ИЛ-10 на локальном уровне у пациенток с латентной формой ГВИ, в отсутствие острых и хронических вирусных инфекций другой этиологии, могут быть расценены как предикторы перехода ГВ из латентной фазы жизненного цикла ГВ в литическую фазу.

Поступила / Received 24.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2020
Принята в печать / Accepted 11.03.2021

Список литературы

- Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 402 с.
- Sénat M.V., Anselm O., Picone O., Renesme L., Sananès N. et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:93–101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011.
- Савченко Т.Н., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Воропаева Е.А., Доброхотова Ю.Э., Кофиади И.А., Агаева М.И. Особенности изменений вагинального биотопа при различном течении герпесвирусной инфекции во время беременности. *Иммунология.* 2017;38(2):96–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29436480>.
- Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. Особенности иммунопатогенеза герпес-вирусных инфекций во время беременности (обзор литературы). *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2014;(4):18–21. Режим доступа: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2014/4/3/abstract?lang=ru>.
- Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Бондаренко Н.Л., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С. и др. Роль рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) в поддержании гомеостаза генитального тракта женщин, в развитии беременности и при внутриутробной инфекции. *Инфекция и иммунитет.* 2018;8(3):251–262. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-251-262.
- Лебедева О.П., Пахомов С.П., Ивашова О.Н., Старцева Н.Ю., Чурносоев М.И. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология.* 2015;(2):39–43. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Signalnye-receptory-vrojdennogo-immuniteta-v-indukcii-apoptoza-pri-nevynashivanii-beremennosti-rannih-srokov.html>.
- Лебедева О.П., Кирко Р. Экспрессия толл-подобных рецепторов в женском репродуктивном тракте и ее гормональная регуляция (обзор).

Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(3):3–17. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1.

8. Ziegler S.M., Feldmann C.N., Hagen S.H., Richert L., Barkhausen T., Goletzke J. et al. Innate immune responses to toll-like receptor stimulation are altered during the course of pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2018;128:30–37. doi: 10.1016/j.jri.2018.05.009.

9. Лебедева О.П., Ивашова О.Н., Жукова И.О., Пахомов С.П. Толл-подобные рецепторы, активируемые бактериальными лигандами, в патогенезе неразвивающейся беременности и самопроизвольных выкидышей. *Научные ведомости Белгородского государственного университета.* 2018;41(1):24–29. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-24-29.

References

1. Makarov O.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Bakhareva I.V., Gankovskaya O.A. *Miscarriage, infection, innate immunity.* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 402 p. (In Russ.)
2. Sénat M.V., Anselm O., Picone O., Renesme L., Sananès N., Vauloup-Fellous C. et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:93–101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011.
3. Savchenko T.N., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Voropaeva E.A., Dobrokhotova Yu.E., Kofiadi I.A., Agayev M.I. Peculiarities of changes in the vaginal biotope for various herpes virus infection during pregnancy. *Immunologiya = Immunology.* 2017;38(2):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29436480>.
4. Savchenko T.N., Agaeva M.I., Dergacheva I.A. Features of Immunopathogenesis of Herpesvirus Infections in Pregnancy: a Literature Review. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University.* 2014;4(18)–21. (In Russ.) Available at: <https://vestnik.rsmu.press/archive/2014/4/3/abstract?lang=ru>.
5. Karaulov A.V., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A., Bondarenko N.L., Voropaeva E.A., Afanasiev M.S. et al. The role of innate immunity receptors (TLRs) in maintaining the homeostasis of the female genital tract in developing pregnancy and intrauterine infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2018;8(3):251–262. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-251-262.
6. Lebedeva O.P., Pakhomov S.P., Ivashova O.N., Startseva N.Yu., Churnosov M.I. Innate immunity signaling receptors in the induction of apoptosis in early miscarriage. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2015;(2):39–43. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Signalnye-receptory-vrojdennogo-immuniteta-v-indukcii-apoptoza-pri-nevynashivani-beremennosti-rannih-srokov.html>.
7. Lebedeva O.P., Qirko R. Expression of toll-like receptors in the female reproductive tract and its hormone regulation (review). *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):3–17 (In Russ.) doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1.
8. Ziegler S.M., Feldmann C.N., Hagen S.H., Richert L., Barkhausen T., Goletzke J. et al. Innate immune responses to toll-like receptor stimulation are altered during the course of pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2018;128:30–37. doi: 10.1016/j.jri.2018.05.009.
9. Lebedeva O.P., Ivashova O.N., Zhukova I.O., Pakhomov S.P. Toll-like receptors, activated by bacterial ligands, in pathogenesis of missed and spontaneous abortions. *Aktualnye problemy meditsiny Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Belgorod State University Scientific Bulletin.* 2018;41(1):24–29. (In Russ.) doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-24-29.

Информация об авторах:

Савченко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; акушер-гинеколог, Центральная клиническая больница гражданской авиации; 125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, д. 7; SPIN-код: 3157-3682; 12111944t@mail.ru

Озолина Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; акушер-гинеколог, Центральная клиническая больница гражданской авиации; 125367, Россия, Москва, Ивановское шоссе, д. 7; SPIN-код: 9407-9014; ozolina.ya@yandex.ru

Агаева Мадина Ильясовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; SPIN-код: 8672-6680; madlen1690@mail.ru

Шморгунова Мария Юрьевна, студент 6-го курса лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; mshmorgunova@bk.ru

Головко Елизавета Дмитриевна, студент 4-го курса педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e.d.golovko@mail.ru

Information about the authors

Tatyana N. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivan'kovskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; 12111944t@mail.ru

Ludmila A. Ozolina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivan'kovskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; ozolina.ya@yandex.ru

Madina I. Agayeva, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; madlen1690@mail.ru

Mariya Yu. Shmorgunova, a sixth-year Student, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; mshmorgunova@bk.ru

Elizaveta D. Golovko, a fourth-year Student, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e.d.golovko@mail.ru