

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ TLRs В ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНАЛА ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

**Свитич О.А.¹, Краснопрошина Л.И.¹, Ганковская Л.В.²,
Шибина Л.В.¹, Зайцева И.А.²**

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Резюме. Toll-подобные рецепторы (TLR) участвуют во врожденном иммунитете в распознавании микроорганизмов, в том числе условно-патогенных бактерий. В связи с этим нами была проведена оценка уровня экспрессии TLR2 и TLR9 в эпителиальных клетках цервикального канала женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ). Общее количество пациентов составило 47 человек, из них 20 женщин больных ВЗОМТ и 27 женщин, которые составили контрольную группу. С помощью ПЦР в режиме реального времени определили наличие условно-патогенных возбудителей и уровень экспрессии генов TLR2, TLR9 в эпителиальных клетках слизистой оболочки цервикального канала. Было показано, что в группе женщин с обострением инфекционного процесса экспрессия гена TLR9 была увеличена в 13,7 раз по сравнению с группой женщин без ВЗОМТ. Выявлено, что достоверно высокий уровень экспрессия гена TLR9 в эпителиальных клетках слизистой цервикального канала коррелировал с наличием инфекционных возбудителей.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, Toll-подобный рецептор, урогенитальная инфекция, воспалительные заболевания

Адрес для переписки:

Свитич Оксана Анатольевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин
и сывороток им. И.И. Мечникова»
123557, Россия, Москва, Зоологический пер., 8, 100.
Тел.: 8 (926) 148-83-22.
Факс: 8 (495) 674-57-10.
E-mail: svitichoa@yandex.ru

Address for correspondence:

Svitich Oksana A.
I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and
Serums
690062, Russian Federation, Moscow, Zoologicheskii Lane, 8,
100.
Phone: 7 (926) 148-83-22.
Fax: 7 (495) 674-57-10.
E-mail: svitichoa@yandex.ru

Образец цитирования:

О.А. Свитич, Л.И. Краснопрошина, Л.В. Ганковская,
Л.В. Шибина, И.А. Зайцева, «Исследование изменения
уровней экспрессии генов TLRs в эпителиальных клетках
цервикального канала женщин с воспалительными
заболеваниями органов малого таза» // Медицинская
иммунология, 2015. Т. 17, № 3. С. 269-274.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-269-274

© Свитич О.А. и соавт., 2015

For citation:

O.A. Svitich, L.I. Krasnoproshina, L.V. Gankovskaya,
L.V. Shibina, I.A. Zaitseva, "Changes of TLR gene expression in
cervical epithelium from the patients with urogenital inflammatory
diseases", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 3, pp. 269-274.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-269-274

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-269-274>

CHANGES OF TLR GENE EXPRESSION IN CERVICAL EPITHELIUM FROM THE PATIENTS WITH UROGENITAL INFLAMMATORY DISEASES

Svitich O.A.^a, Krasnoproshina L.I.^a, Gankovskaya L.V.^b, Shibina L.V.^a, Zaitseva I.A.^b

^a I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation

^b Russian National N.I. Pyrogov Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Toll-like receptors (TLR) are involved into innate immune recognition of microorganisms, including pathogenic bacteria. The aim of this work is to assess relative levels of TLR2 and TLR9 expression in cervical epithelial cells of women with inflammatory diseases of pelvic organs. The total group of patients consisted of 47 persons, including 20 women with urogenital infections, and 27 women comprised a control group. Using real-time PCR, we identified the opportunistic pathogens and gene expression levels of TLR2, TLR9 in the cervix epithelial cells. It was shown that expression of TLR9 in the group with urogenital infections was 13.7-fold higher than in control group. We have revealed that a significant increase of TLR9 expression in the mucosal epithelium from cervical canal correlated with detection of infectious pathogens in the samples.

Keywords: innate immunity, Toll-like receptor, urogenital infection, inflammatory diseases

Введение

В настоящее время в связи с крайне неблагоприятной демографической ситуацией проблема репродуктивного здоровья у женщин является одной из самых обсуждаемых тем как среди специалистов, так и среди общественности. К нарушению репродуктивной функции приводят в большинстве случаев инфекционно-воспалительные заболевания уrogenитального тракта. Установлено, что заболевания уrogenитального тракта могут быть вызваны условно-патогенными микроорганизмами. Так, *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Chlamydia trachomatis* являются условно-патогенными микроорганизмами, колонизирующими слизистую половых органов и мочевых путей [7]. Развитие дисбаланса микробиоценоза может сопровождаться метаболическими, иммунными нарушениями и в ряде случаев клиническими проявлениями, степень выраженности которых варьируется от бессимптомного носительства до выраженного воспаления. При неблагоприятных условиях данные микроорганизмы могут вызывать серьезные воспалительные реакции в уrogenитальном тракте, которые приводят к ряду осложнений: нарушение репродуктивной функции в виде бесплодия, угрозы прерывания беременности, частое невынашивание, патология плаценты, внутриутробное инфицирование плода [6].

Большое значение в развитии ряда патологических процессов, в том числе воспаления, имеют распознающие рецепторы врожденной иммунной системы: Toll-подобные рецепторы

(TLRs). Toll-подобные рецепторы, распознавая консервативные образцы различных патогенов (вирусов, бактерий, грибов) увеличивают локальный синтез цитокинов, простагландинов, хемокинов и противомикробных пептидов, что запускает механизм реализации воспалительного ответа [2, 5]. На основании вышеизложенного **целью данной работы** является выявление ассоциации между уровнем экспрессии генов TLR2 и TLR9 в эпителиальных клетках цервикального канала женщин (у которых определяются условно-патогенные микроорганизмы — *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*) с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ).

Материалы и методы

Общее количество пациентов составило 47 человек, из них 20 женщин, больных воспалительными заболеваниями органов малого таза и 27 женщин, которые составили контрольную группу. Возраст пациенток варьировал от 19 до 45 лет. Обследуемые женщины являлись пациентками женской консультации ГП № 157 (главный врач — Ишкова В.И.), САО, г. Москвы. Всем пациенткам проводились общеклиническое, клинико-лабораторные, гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза. Критериями отбора в контрольную группу служили следующие показатели: отсутствие воспалительных и инфекционных заболеваний, аутоиммунной и эндокринной патологии.

Пациенткам с наличием ВЗОМТ проводилось двухэтапное лечение. На первом этапе была про-

ведена системная антибактериальная (препараты выбирались по чувствительности микроорганизмов к антибиотикам) или противовирусная (Валтрекс) и местная терапия комплексными препаратами (Тержинан, Полижинакс, Макмирор-комплекс). На втором этапе проводилось иммуностропное лечение препаратом в свечах, применяемым интравагинально, активным компонентом которого были природные цитокины и противомикробные пептиды (Суперлимф).

В качестве материала использовали клетки слизистой цервикального канала. Для выделения ДНК микроорганизмов рода *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Chlamydia trachomatis* из клеток цервикального канала женщин с инфекционно-воспалительными патологиями использовали «ДНК-Сорб-АМ вариант 100» (ИнтерЛабСервис, РФ). Процесс выделения проводили строго по протоколу.

Полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (ПЦР-РВ) проводили в амплификаторе ДТ-96 (ДНК-технология, РФ) с использованием следующих наборов: «АмплиСенс® *S.trachomatis*-скрин--титр-FL», «АмплиСенс® *M.hominis*-скрин-титр-FL», «АмплиСенс® *U.parvum/ U.urealyticum*- скрин-титр-FL» (ИнтерЛабСервис, РФ). Процесс постановки ПЦР-РВ проводили строго по протоколу. Программа проведения ПЦР-РВ: 95 °С – 5 мин (95 °С – 20 сек., 60 °С – 40 сек.) 40 циклов.

Для определения уровней экспрессии генов TLR2 и TLR9 в эпителиальных клетках цервикального канала проводили выделение РНК, далее реакцию обратной транскрипции и ПЦР-РВ. Для этого выделяли РНК из эпителиальных клеток при помощи комплекта реагентов «РИБО-сорб» (ИнтерЛабСервис, РФ), в строгом соответствии с протоколом. На следующем этапе исследований проводили реакцию обратной транскрипции с использованием «Набора реагентов ОТ-1 для обратной транскрипции» (Синтол, РФ) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. На последнем этапе ставили реакцию ПЦР-РВ. Последовательность праймеров и зондов TLR2 и TLR9 для реакции подбирали с помощью программы Vector NTI 8.0, анализируя последовательность мРНК, полученную из электронной базы данных GenBank. Реакционную смесь готовили из реактивов «Набора для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» (Синтол, Россия), согласно рекомендациям фирмы-производителя. Реакцию ПЦР-РВ проводили в амплификаторе ДТ-96 (ДНК-технология, РФ). Изучение экспрессии исследуемого гена проводили относительно экспрессии гена β-актина человека, для этого использовали «Набор реак-

тивов для обнаружения и определения κДНК β-актина человека» (Синтол, РФ) [1, 3]. Все действия по постановке реакции проводились согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Определение иммуноглобулинов классов G, A и секреторного A в вагинальном секрете проводили с помощью коммерческого набора (НПЦ «Медицинская иммунология»). Тест-система содержит три типа моноспецифических сывороток против: 1) IgG человека, 2) α-цепи IgA молекулы (для оценки уровня общего IgA) и 3) секреторного компонента (для оценки суммарного содержания sIgA). По разности значений общего IgA и суммарного sIgA оценивали содержание свободного секреторного компонента в образце вагинального секрета.

Анализ результатов проводили с использованием статистических методов. Полученные данные обрабатывали на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel. Данные представлены в виде средней арифметической, стандартной ошибки средней арифметической. Для сравнения групп данных использовали непараметрические методы статистической обработки данных (критерий Манна–Уитни) [4].

Результаты и обсуждение

В данном исследовании на первом этапе проводили выявление ДНК патогенных организмов в урогенитальном тракте методом ПЦР-РВ, которое показало наличие *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и др. При проведении микробиологического обследования у 70% пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза выявлена персистирующая инфекция бактериальной природы (30% – *Ureaplasma urealyticum/parvum*; 20% – *Mycoplasma hominis*; 20% – *Candida albicans*, *Escherichia coli*, представители родов *Proteus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*). У остальных 25% пациентов – микст инфекция (один или нескольких бактериальных возбудителей в ассоциации с одним или несколькими агентами вирусной природы); в 5% случаев инфекционные агенты вирусной этиологии (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус папилломы человека) (рис. 1).

Учитывая возможность нарушения иммунного статуса организма при воспалительном процессе, вызванном персистирующей инфекцией, у пациентов исследовали комплекс иммунологических показателей (уровни иммуноглобулинов IgG, IgA, sIgA в вагинальном секрете) при хроническом течении и обострении заболевания в сыворотке крови и в секретах в сравнении с группой контроля.

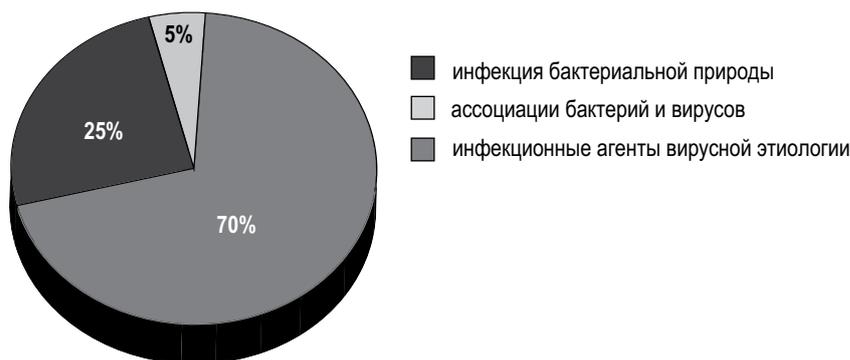


Рисунок 1. Микробиологический состав отделяемого цервикального канала женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза до лечения

Установлено, что уровень иммуноглобулинов в слюне больных и здоровых женщин не имел существенных различий. Так, в группе сравнения были отмечены следующие показатели: IgG – $28 \pm 12,0$ мкг/мл, IgA – $82 \pm 41,1$ мкг/мл и sIgA – $146 \pm 48,1$ мкг/мл, а в группе с воспалительными заболеваниями органов малого таза: $35,4 \pm 17,0$, $69,8 \pm 30,9$ и $163,6 \pm 72,8$ соответственно.

Диагностически значимым оказалось исследование уровня IgG, IgA, sIgA в вагинальном секрете у пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Исследование концентрации IgG, IgA, sIgA в вагинальном секрете при хроническом течении заболевания показало повышение показателей по сравнению с контрольной группой: ($504,1 \pm 3,3$) против ($87,2 \pm 2,6$) мкг/мл; ($152,7 \pm 2,0$) против ($34,9 \pm 1,7$) мкг/мл и ($452,3 \pm 23,6$) против ($142,1 \pm 2,8$) мкг/мл соответственно. Еще более выраженное увеличение выявлено при остром течении заболевания: IgG ($1335,2 \pm 89,3$) мкг/мл, IgA ($582,3 \pm 16,1$) мкг/мл и sIgA ($2038,2 \pm 75,1$) мкг/мл, что значительно отличалось от показателей в группе с хроническим течением заболевания.

Можно предположить, что инфекционные агенты способны активировать местный иммунный ответ в конкретном отделе слизистой обо-

лочке, что приводит к повышению их уровня в вагинальном секрете. При этом, чем выше степень выраженности воспалительного процесса, тем больше выражена местная иммунологическая реакция.

Следующим этапом исследований иммунологических показателей слизистых оболочек явилось изучение экспрессии генов TLRs в эпителиальных клетках цервикального канала у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. В группе с хроническим течением заболевания выявлено повышение уровня экспрессии генов TLR2 и TLR9, до $47,86 \pm 25,7$ и $0,40 \pm 0,08$ ($\cdot 10^5$ количества копий к ДНК TLR2 и TLR9) относительно 10^6 копий гена β -актина, соответственно, по сравнению с показателями женщин, входящих в группу контроля (TLR2 – $19,95 \pm 11,80$ и TLR9 – $0,06 \pm 0,03$). В группе с обострением воспалительного заболевания отмечено более выраженное повышение экспрессии генов TLR2 и TLR9 до $52,48 \pm 16,67$ и $1,35 \pm 0,43$ ($\cdot 10^5$ количества копий к ДНК TLR2 и TLR9) относительно 10^6 копий гена β -актина, соответственно, по сравнению с уровнем экспрессии TLR2 и TLR9 женщин, входящих в группу контроля (TLR2 – $19,95 \pm 11,80$ и TLR9 – $0,06 \pm 0,03$) (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ TLR2 И TLR9 В ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ СЛИЗИСТОЙ ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНАЛА У ЖЕНЩИН ДО И ПОСЛЕ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Стадия заболевания	TLR2	TLR9
До лечения	Обострение	$52,48 \pm 16,67^*$	$1,35 \pm 0,43^*$
	Хроническое течение	$47,86 \pm 25,7^*$	$0,40 \pm 0,08^*$
Через 2 недели после лечения	Обострение	$16,60 \pm 13,8^{**}$	$0,16 \pm 0,07^{**}$
	Хроническое течение	$17,78 \pm 12,5^{**}$	$0,14 \pm 0,09^{**}$
Группа контроля		$19,95 \pm 11,8$	$0,06 \pm 0,03$

Примечание. В таблице представлено (количество копий исследуемого гена) $\times 10^5$ относительно 10^6 копий актина.
* – различия средних значений между группами женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза и контрольной группой $p \leq 0,05$; ** – различия средних показателей до и после лечения у пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза $p \leq 0,05$.

Полученные результаты свидетельствуют о более высоком количестве TLR2 ($50,12 \pm 22,30$) ($*10^5$ количества копий к ДНК TLR2) относительно 10^6 копий гена β -актина по сравнению с TLR9 ($0,87 \pm 0,32$) ($*10^5$ количества копий к ДНК TLR9) относительно 10^6 копий гена β -актина в эпителиальных клетках слизистой оболочки цервикального канала у пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Всем пациентам с воспалительными заболеваниями органов малого таза назначали комплексное противовоспалительное и иммуномодулирующее лечение. Применяли как системные препараты, так и местные в виде свечей (интравагинально и/или ректально). Оценку иммунологических показателей проводили через 2 недели и через 3 месяца после терапии.

Лечение состояло из 2-х этапов. На первом этапе проводили системную антибактериальную (препараты выбирали по чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, назначаемым в возрастных дозировках в течение 10-14 дней) и/или противовирусную терапию (Валтрекс, 500 мг \times 2 раза в день в течение 5 дней, далее по 500 мг в день в течение полугода). Дополнительно назначали местную терапию комплексными препаратами (Тержинан 1 таблетка в день – 10 дней, Полижинакс 1 капсула в день – 6 дней, Макмирор-комплекс 1 свеча перед сном – 8 дней).

На втором этапе осуществляли иммунокорригирующую терапию. Иммуномодуляторы назначали в соответствии с инструкцией по их применению. При этом использовали дифференцированный подход к выбору иммуномодулирующего препарата, основанный на значениях иммунологических показателей.

Хотя у большинства обследованных женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза выявлены нормальные уровни показателей субпопуляции лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD72^+$), в ряде случаев отмечали отклонения от нормы. При отклонении от нормы уровней $CD3^+$, $CD4^+$, $CD72^+$ клеток назначали бактериальный иммуномодулятор Иммуновак-ВП-4. При отклонении от нормальных показателей $CD8^+$ лимфоцитов применяли Тактивин. Для проведения иммунокорригирующего лечения препаратом Суперлимф в свечах сформировали группу женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, с этиологическим фактором бактериальной природы (*Ureaplasma urealyticum/parvum*; *Mycoplasma hominis*; *Candida albicans*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*), у которых отсутствовали нарушения в системном иммунитете. Все препараты назначали в соответствии с инструкцией по применению, с учетом возрастных дозировок и механизма их действия

на иммунную систему. Оценку терапевтического эффекта проводили в целом по группе пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза.

После иммунотерапии, проведенной на фоне базисного лечения, ведущее место в вагинальном микроценозе принадлежало микроаэрофильным лактобактериям в количестве 10^9 КОЕ/мл.

В 60% случаев определялись *Lactobacillus spp.*: из них в 15% *Bifidobacterium spp.* в концентрациях 10^3 - 10^7 КОЕ/мл; 25% составили *Peptostreptococcus spp.* в титре 10^2 - 10^3 КОЕ/мл; *Staphylococcus spp.* 10^2 - 10^3 ; *Streptococcus spp.* 10^2 - 10^3 КОЕ/мл; *M. hominis* 10^3 КОЕ/мл; *U. urealyticum* 10^3 КОЕ/мл; дрожжевые грибы рода *Candida* до 10^3 КОЕ/мл.

После терапии с использованием иммуномодулирующих препаратов наблюдали положительную динамику, заключающуюся в снижении уровня экспрессии генов TLR2 и TLR9 в эпителиальных клетках слизистой цервикального канала у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (табл. 1).

В группе женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза через 2 недели исходно высокий уровень экспрессии TLR2 снизился в стадии обострения в 3,1 раза с ($52,48 \pm 16,67$) ($*10^5$ количества копий к ДНК TLR2) относительно 10^6 копий гена β -актина до ($16,60 \pm 13,8$) и в группе женщин с хроническим течением воспалительных заболеваний в 2,9 раза с ($47,86 \pm 25,7$) ($*10^5$ количества копий к ДНК TLR2) относительно 10^6 копий гена β -актина до ($17,78 \pm 12,5$) ($*10^5$ количества копий к ДНК TLR2) относительно 10^6 копий гена β -актина.

Уровень экспрессии генов TLR9 через 2 недели после лечения снизился в группе женщин с обострением воспалительных заболеваний в 22,5 раза ($1,35 \pm 0,43$) ($*10^5$ количества копий к ДНК TLR9) относительно 10^6 копий гена β -актина до ($0,16 \pm 0,07$) ($*10^5$ количества копий к ДНК TLR9) относительно 10^6 копий гена β -актина и в группе женщин с хроническим течением воспалительных заболеваний в 6,7 раза с ($0,40 \pm 0,08$) ($*10^5$ количества копий к ДНК и TLR9) относительно 10^6 копий гена β -актина до ($0,14 \pm 0,09$) ($*10^5$ количества копий к ДНК TLR9) относительно 10^6 копий гена β -актина.

На основании полученных результатов можно предположить, что чем выше степень выраженности воспалительного процесса, тем больше выражена местная иммунологическая реакция, связанная с активацией защитных механизмов слизистых организма. Нормализация показателей местного иммунитета соответствовала восстановлению микробиоценоза цервикального канала. Через 2 недели после проведения лечения повышалось содержание лакто- и бифидобактерий.

Список литературы / References

1. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с. [Savelieva G.M., Breusenko V.G. Gynaecology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 432 p.
2. Ковальчук Л.В., Макаров О.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 176 с. [Kovalchuk L.V., Makarov O.V., Gankovskaya L.V. Preterm birth, infection, innate immunity]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 176 p.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Свитич О.А., Мироншиченкова А.М., Ганковский В.А. Роль TOLL-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2012. № 2. С. 147-153. [Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V. Svitich O.A., Miroshnichenkova A.M., Gankovskii V.A. The role of TOLL-like receptors in pathogenesis of infection humon diseases]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e" = Kursk Scientific and Practical Journal «Human and Health», 2012, no. 2, pp. 147-153.* (In Russ.)]
4. Ганковская О.А., Ганковская Л.В., Сомова О.Ю., Зверев В.В. Toll-подобные рецепторы, распознающие лиганды вируса герпеса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2009. № 2. С. 108-111. [Gankovskaya O.A., Gankovskaya L.V., Somova O.Yu., Zverev V.V. Toll-like receptors recognizing ligands of herpesvirus]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology, Immunobiology, 2009, no. 2, pp. 108-111.* (In Russ.)]
5. Ганковская О.А., Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Сомова О.Ю., Зверев В.В. Исследование экспрессии генов TLR9, NF-κB, ФНОα в клетках слизистой цервикального канала беременных с герпесвирусной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2009. № 2. С.61-65. [Gankovskaya O.A., Bakhareva I.V., Gankovskaya L.V., Somova O.Yu., Zverev V.V. Study of expression of TLR9, NF-kappaB, TNFalpha genes in cells of cervical canal mucosa in pregnant women with herpesvirus infection]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology, Immunobiology, 2009, no. 2, pp. 61-64.* (In Russ.)]
6. Ганковская О.А., Зверев В.В., Лавров В.Ф., Блинова Л.П., Ганковская Л.В., Кузнецов П.А. Изменение уровня экспрессии сигнальных рецепторов врожденного иммунитета при инфекции, вызванной *Candida albicans in vitro* и *in vivo* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2009. № 3. С. 60-64. [Gankovskaya O.A., Zverev V.V., Lavrov V.F., Blinkova L.P., Gankovskaya L.V., Kuznetsov P.A. Changes of expression levels of innate immunity signaling receptors during *Candida albicans* infections *in vitro* and *in vivo*]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology, Immunobiology, 2009, no. 3, pp. 60-63.* (In Russ.)]
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glants S. Medico-biological statistics]. Moscow: Praktika, 1998. 459 p.

Авторы:

Свитич О.А. — д.м.н., заведующая лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

Краснопрошина Л.И. — д.м.н., профессор, заведующая отделом иммунологии, заведующая лабораторией иммунологических методов исследования ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

Ганковская Л.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Шибина Л.В. — к.м.н., сотрудник лаборатории иммунологических методов исследования ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

Зайцева И.А. — дипломник кафедры иммунологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Authors:

Svitich O.A., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Molecular Immunology, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation

Krasnoproshina L.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Laboratory of Immunological Methods, Russian National N.I. Pyrogov Research Medical University, Moscow Russian Federation

Gankovskaya L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology, Russian National N.I. Pyrogov Research Medical University, Moscow Russian Federation

Shibina L.V., PhD (Medicine), Laboratory of Immunological Methods, Russian National N.I. Pyrogov Research Medical University, Moscow Russian Federation

Zaitseva I.A., Student Engaged on Degree Thesis, Department of Immunology, Russian National N.I. Pyrogov Research Medical University, Moscow Russian Federation

Поступила 27.11.2014

Отправлена на доработку 06.03.2015

Принята к печати 06.04.2015

Received 27.11.2014

Revision received 06.03.2015

Accepted 06.04.2015