

ВЛИЯНИЕ ИНТРАВАГИНАЛЬНЫХ ЭУБИОТИКОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 4 И 5 НА ПОЗДНИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Лебедева О. П.

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», Россия, Белгород

Интравагинальное применение эубиотика, содержащего лиофилизат *Lactobacillus acidophilus* и 0,03 мкг эстриола, на поздних сроках беременности приводит к стимуляции экспрессии мРНК Толл-подобного рецептора 5

Ключевые слова: беременность, интравагинальные эубиотики, Толл-подобные рецепторы.

Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания в настоящее время занимают одно из первых мест в структуре материнской заболеваемости и смертности, напрямую влияют на репродуктивное здоровье женщины (Горин В. С. с соавт., 2009). Так как послеродовый эндометрит возникает вследствие активации условно-патогенной флоры, в его развитии важную роль играет не только количество и вирулентность возбудителя, но и состояние системы местного иммунитета. Было показано (О. П. Лебедева с соавт., 2012), что у пациенток с послеродовым эндометритом наблюдается снижение экспрессии Толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета (TLR) 4 и 5, ответственных за распознавание бактериальных лигандов, а также белков их сигнальных путей.

По данным литературы, одной из основных причин стимуляции экспрессии Толл-подобных рецепторов является нормальная микрофлора женских половых путей. Так, Visozo M. et al. (2009) показали, что лактобактерии способны стимулировать экспрессию TLR2, TLR4 и TLR5 во влагалище и шейке матки. Можно предположить, что одной из основных причин, способствующих снижению уровня TLR4 и TLR5 у рожениц, является исходно низкое содержание во влагалище лакто- и бифидобактерий. Лиганд TLR5 флагеллин, являющийся компонентом клеточной стенки нормальной микрофлоры, в частности, лактобактерий, может быть одним из перспек-

тивных компонентов, стимулирующих антиинфекционный иммунитет слизистых.

Целью работы было оценить влияние интравагинального эубиотика, содержащего лиофилизат *Lactobacillus acidophilus* и 0,03 мкг эстриола, на экспрессию Толл-подобных рецепторов 4 и 5 женских половых путей.

Материалы и методы. Было обследовано 34 пациентки на сроках 38-39 недель беременности из группы высокого инфекционного риска. Свечи для интравагинального введения, содержащие лиофилизат *Lactobacillus acidophilus* – 50 мг (не менее 100 миллионов жизнеспособных бактерий *Lactobacillus acidophilus*) и 0,03 мг эстриола, назначались 1 раз в сутки в течение 6 дней. Исследование экспрессии TLR 4 (лиганд – липополисахариды грамотрицательных бактерий) и TLR5 (лиганд – флагеллин) в цервикальном канале проводили до и после использования препарата. В качестве материала использовали соскоб эпителиальных клеток, полученных из цервикального канала, которые помещали в консервирующий раствор RNAlater («Ambion»). Для определения экспрессии мРНК TLR4 и TLR5 использовали метод количественной ПЦР. РНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с использованием реактива Тризол («Invitrogen»). Полученную РНК обрабатывали DNазой с использованием набора DNase I RNase free («Fermentas»). Для проведения обратной транскрипции использовали обратную транскриптазу Mint («Евроген») и oligoDT. В смесь для реакции вносили 500 нг РНК. Количественную ПЦР проводили на амплификаторе ICycler IQ5 («Bio-rad»), полученные результаты выра-

Адрес: 308024 Белгород, ул. 5 Августа, д. 36/3, кв. 28
Телефон: 8-951-158-97-99; Факс: +7-4722-26-85-57
E-mail: safonova2@yandex.ru

жали в относительных единицах. В качестве генов-нормировщиков использовали β -актин и пептидилпролилизомеразу А. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы Statistica 6.0. Для оценки достоверности изменений использовали критерий Манна-Уитни. Изменения считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Было выявлено, что после интравагинального применения гинофлора наблюдалось достоверное увеличение TLR5. До применения гинофлора экспрессия мРНК TLR5 составляла 1,322844 (0,000945; 0,037911), а после – 6,207256 (0,001754; 0,582366) ($p < 0,05$). Экспрессия мРНК TLR4 достоверно не изменялась и составила 0,329560 (0,039145; 0,257920) до использования гинофлора и 0,243948 (0,009099; 0,158219) после его применения ($p > 0,05$).

Таким образом, увеличение уровня экспрессии Толл-подобного рецептора 5, по-видимому, связано с местным действием флагеллина лактобацилл. Отсутствие изменений в экспрессии TLR4 можно объяснить тем фактом, что *Lactobacillus* являются грамполо-

жительными микроорганизмами, не содержащими лиганд TLR4 липополисахарид. Можно предположить, что интравагинальное применение гинофлора может способствовать профилактике послеродовых гнойно-септических заболеваний не только из-за его благоприятного действия на влагалищный микробиоценоз, но и на местную иммунореактивность.

Работа подготовлена при поддержке госконтракта № 14.740.11.0248 от 17 сентября 2010 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горин В. С., Серов В. Н., Бирюкова Л. А., Степанов В. В. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009., № 1., 21–29.
2. Лебедева О. П., Самборская Н. И., Пахомов С. П. с соавт. Роль Толл-подобных рецепторов в патогенезе послеродового эндометрита. Акушерство и гинекология. 2012, № 1, 55–59.
3. Vizoso P.M.G., Gómez M.R., Seifert S. et al. Lactobacilli stimulate the innate immune response and modulate the TLR expression of HT29 intestinal epithelial cells in vitro. Int. J. of Food Microbiol., 2009, Vol. 133, Issue 1-2, 86-93.

INFLUENCE OF INTRAVAGINAL EUBIOTICS ON EXPRESSION OF TOLL-LIKE RECEPTORS 4 AND 5 AT LATE PREGNANCY

Lebedeva O. P.

Intravaginal usage of eubiotic, containing *Lactobacillus acidophilus* and estriol (0,03 mkg), at late pregnancy leads to stimulation of mRNA expression of Toll-like receptor 5.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ МЫШЕЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВВЕДЕНИИ ХИТОЗАНА С ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНОЙ

Лебединская О. В. **, Ахматова Н. К. ², Годовалов А. П. *, Русскова А. Н. *, Сухно А. С. **, Голосова Ю. А. *, Мальцева Н. А. *, Маркушин С. Г. **

* ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития России, Россия, Пермь; ** ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» РАМН, Россия, Москва

В работе изучены морфофункциональные изменения лимфоидных органов при комбинированном введении гриппозной вакцины Ваксигрип и хитозана и показано его адьювантное действие. Полученные данные могут иметь значение при разработке методов вакцинации с применением адьювантов.

Ключевые слова: хитозан, гриппозная вакцина, лимфоидные органы, морфофункциональные изменения.