

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (TLRs) В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН, В РАЗВИТИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.В. Караулов¹, С.С. Афанасьев², В.А. Алешкин², Н.Л. Бондаренко¹,
Е.А. Воропаева², М.С. Афанасьев¹, Ю.В. Несвижский¹, О.Ю. Борисова²,
А.В. Алешкин², Ю.Н. Урбан², А.Б. Борисова², А.Д. Воропаев²

¹ ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

² ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

Резюме. Целью представленного систематического обзора литературы является обобщение данных о роли TLRs в поддержании гомеостаза гениталий женщин, физиологического развития беременности, в обеспечении антиинфекционной резистентности беременных с внутриутробной инфекцией. Обоснована значимость TLRs гениталий женщин как необходимого и определяющего фактора в реакции на различные изменения в окружающей среде, а также в ответе за изменения в метаболизме, структурном или энергетическом, в поддержании антиинфекционной резистентности и гомеостаза. Являясь универсальными регуляторами жизнедеятельности организма, TLRs, совместно с другими рецепторами врожденного иммунитета, обеспечивают поддержание общей реактивности и антиинфекционной резистентности на физиологическом уровне. При физиологически развивающейся беременности на фоне иммунодепрессии в ответ на беременность TLRs при контакте с инфекционными и неинфекционными патогенами стимулируют выработку неспецифических факторов адаптивного иммунитета (дефензины, кателицидины и гистатины и др.), которые совместно с врожденными неспецифическими факторами лизоцимом, комплементом, пропердином и др. поддерживают антиинфекционную резистентность гениталий женщин на высоком уровне в начале инфекционного процесса. Возможные нарушения развития беременности могут сопровождаться изменениями реакции TLRs на инфекционные и неинфекционные факторы вплоть до гиперреакции, чрезмерным воспалительным процессом или апоптозом клеток, что требует адекватного ведения беременности. При внутриутробной инфекции установлена значимость влияния патогенов инфекционного и неинфекционного генеза опосредованно через TLRs на гомеостаз организма, на формирование нарушений в антиинфекционной резистентности на организменном и местном уровнях с выявлением новых патофизиологических и иммунологических па-

Адрес для переписки:

Борисова Ольга Юрьевна
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,
Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Г.Н. Габричевского.
Тел.: 8 (499) 747-64-84 (служебн.); 8 916 147-19-60 (моб.).
Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: olgborisova@mail.ru

Contacts:

Olga Yu. Borisova
125212, Russian Federation, Moscow, Admiral Makarov str., 10,
G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology
and Microbiology.
Phone: +7 (499) 747-64-84 (office); +7 916 147-19-60 (mobile).
Fax: +7 (495) 452-18-30.
E-mail: olgborisova@mail.ru

Библиографическое описание:

Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Бондаренко Н.Л.,
Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В., Борисова О.Ю.,
Алешкин А.В., Урбан Ю.Н., Борисова А.Б., Воропаев А.Д. Роль
рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) в поддержании
гомеостаза генитального тракта женщин, в развитии беременности
и при внутриутробной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8,
№ 3. С. 251–262. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-251-262

Citation:

Karaulov A.V., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A., Bondarenko N.L.,
Voropaeva E.A., Afanasiev M.S., Nesvizhsky Yu.V., Borisova O.Yu.,
Aleshkin A.V., Urban Yu.N., Borisova A.B., Voropaev A.D. The role of innate
immunity receptors (TLRs) in maintaining the homeostasis of the female
genital tract in developing pregnancy and intrauterine infection // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 3,
pp. 251–262. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-251-262

тогенетических механизмов развития патологических процессов. Инфекция является одним из основных факторов, оказывающих влияние на изменение экспрессии TLRs во внутриутробном и постнатальном периодах развития. ВУИ представляет собой проникновение микроорганизмов в ткани плода и его заражение. При этом угнетение функциональной активности TLRs сопровождается непосредственным воздействием патогена на ткани, а при гиперреакции TLRs на патогены выявляется выраженная воспалительная реакция у плода. Уровень экспрессии TLRs прямо коррелирует с тяжестью процесса, что позволяет рассматривать их как ранние маркеры инфекции. В зависимости от природы патогена наблюдается усиление экспрессии того или иного TLRs. Объективизируются объяснения отсутствия симптоматики, возможность атипичных проявлений, бессимптомного течения инфекции.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы, беременность, физиологическое течение беременности, адаптивный иммунитет, физиологическая иммунодепрессия, внутриутробная инфекция, гомеостаз.

THE ROLE OF INNATE IMMUNITY RECEPTORS (TLRs) IN MAINTAINING THE HOMEOSTASIS OF THE FEMALE GENITAL TRACT IN DEVELOPING PREGNANCY AND INTRAUTERINE INFECTION

Karaulov A.V.^a, Afanasiev S.S.^b, Aleshkin V.A.^b, Bondarenko N.L.^a, Voropaeva E.A.^b, Afanasiev M.S.^a, Nesvizhsky Yu.V.^a, Borisova O.Yu.^b, Aleshkin A.V.^b, Urban Yu.N.^b, Borisova A.B.^b, Voropaev A.D.^b

^a I.M. Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

^b G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the present systematic literature review is to summarize data on the role of TLRs in maintaining homeostasis of the female genitals, in maintaining the physiological development of pregnancy, provision of anti-infective resistance in pregnant women with intrauterine infection. The review substantiates the importance of TLRs of female genitals as a necessary and determining factor in the reaction to various changes in the environment, and also responsible for changes in metabolic, structural, or energy, in the maintenance of anti-infective resistance and homeostasis. As universal regulators of vital activity of organism TLRs in conjunction with other receptors of innate immunity provide maintaining the general reactivity and anti-infective resistance at the physiological level. In physiologically developing pregnancy in a background of immunosuppression in response to pregnancy TLRs during contact with infectious and non-infectious pathogens stimulate the production of nonspecific adaptive immunity factors (defensins, cathelicidins, histatines, etc.), which together with the non-specific innate factors lysozyme, complement, properdin, etc. support anti-infective resistance of the female genitals at a high level at the beginning of the infectious process. Possible violations of the development of pregnancy may be accompanied by changes in the response of TLRs to infectious and non-infectious factors until hyper-reaction, excessive inflammation or apoptosis, which requires adequate management of pregnancy. Was established the significance of the influence of pathogens of infectious and noninfectious origin in intrauterine infection indirectly through TLRs in the homeostasis of the organism, on the formation of breaches in anti-infective resistance at the organism and community level the identification of new pathophysiological and immunological pathogenetic mechanisms of development of pathological processes. IUI is a penetration of microorganisms into the tissues of fetus and it's infection. The inhibition of the functional activity of TLRs is accompanied by the direct effect of the pathogen on the tissues, and during hyper-reaction of TLRs to pathogens revealed a pronounced inflammatory response in the fetus. The level of expression of TLRs correlates directly with the severity of the process that can be considered as early markers of infection. Depending on the nature of the pathogen an increased expression of one or the other TLRs is observed. Explained the lack of symptoms, the possibility of atypical manifestations, the asymptomatic course of infection.

Key words: Toll-like receptors, pregnancy, the physiological course of pregnancy, adaptive immunity, physiological immunosuppression, intrauterine infection, homeostasis.

Организм человека обладает мощной врожденной и адаптивной системами иммунной защиты, скоординированное функционирование которых поддерживает гомеостаз организма и препятствует развитию патологии инфекционного и неинфекционного генеза на любой стадии развития, независимо от пути поступления возбудителя или патогена иной природы, а также уничтожение и элиминацию чужеродных веществ и агентов, что способствует поддержанию гомеостаза организма. Представляет научно-практический интерес обобщение данных литературы о роли TLRs в поддержании гомеостаза гениталий женщин, в поддержании физиологи-

ческого развития беременности, в обеспечении антиинфекционной резистентности беременных с внутриутробной инфекцией. Последняя довольно часто регистрируется в медицинской практике акушера-гинеколога [17, 18].

TLRs гениталий женщин

Слизистая оболочка женских половых путей является сложной системой, уникальность которой заключается в способности сохранять баланс между необходимостью и адекватностью иммунного ответа на патоген и иммунологической толерантностью к собственной микро-

флоре и антигенам развивающегося плода [37]. Доказана экспрессия TLRs в эпителии эндометрия и цервикального канала [36]. Экспрессия TLR1 и TLR6 присутствует в эпителиальных клетках маточных труб, эндометрии, эндоцервиксе, экзоцервиксе и влагалище. Кроме того, TLR1 экспрессируется маточными натуральными киллерами, эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками шейки матки и миометрии. TLR6 экспрессируется маточными натуральными киллерами и стромальными фибробластами влагалища. Экспрессия TLR2 выявлена в эпителии фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки и влагалища, а также в гладкомышечных клетках шейки матки и влагалища, клетках стромы эндометрия и маточных натуральных киллерах [24]. Экспрессия TLR4 выявлена в шейке матки и влагалище, гладкомышечных клетках матки, стромальных клетках эндометрия и маточных натуральных киллерах, эпителиоцитах маточных труб [24, 82]. TLR3 экспрессируется в стромальных фибробластах влагалища и шейки матки, эпителии маточных труб, эндометрии, а также маточных натуральных киллерах. Экспрессия TLR5 отмечена в шейке матки, эндо- и экзоцервиксе, слизистой влагалища, гладкомышечных и эндотелиальных клетках, маточных натуральных киллерах эндометрия, эпителиоцитах маточных труб [50, 58, 59]. TLR7 экспрессируются маточными натуральными киллерами. TLR7 и TLR8 выявлены в эпителиоцитах эндометрия и шейки матки, фаллопиевых труб, влагалища, строме эндометрия [45]. TLR9 экспрессируются в эпителиоцитах влагалища, шейки матки, эндометрия фаллопиевых труб, строме эндометрия, однако отсутствует в натуральных маточных киллерах [45, 47]. Экспрессия TLR10 установлена только в эпителии маточных труб и натуральных маточных киллерах [91].

Известно, что экспрессия TLR зависит от уровня половых гормонов [71]. Экспрессия TLR2 и TLR6 значительно увеличивается в секреторную фазу менструального цикла [24]. Установлено, что экспрессия мРНК TLR2, TLR3, TLR4 и TLR9 выше в перименструальный период [48]. Выработка провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию лигандами TLR2, TLR4, TLR5 снижается в фолликулярную фазу цикла, а TLR6 и TLR8 — в лютеиновую. Экспрессия TLR3 и TLR7 не зависит от фазы менструального цикла [73].

TLRs способны распознавать условно-патогенную микрофлору женских половых путей, в частности, гемолитический стрептококк [67]. Одной из вероятных причин снижения экспрессии TLRs считают длительное воздействие на TLRs бактериальных эндотоксинов. Описано отсутствие иммунного ответа у моноцитов и нейтрофилов при длительной экспозиции эндотоксинов и показано, что этот механизм реализуется через систему сигнальных рецепторов

[60, 68, 92]. Этот феномен носит название «эндотоксиновой толерантности». Нарушение экспрессии TLRs способствует хронизации любых инфекционных процессов [72].

TLRs увеличивают локальный синтез провоспалительных цитокинов под действием микроорганизмов в эпителии цервикального канала [36]. TLRs выполняют регулируемую роль в запуске и последующей реализации ответа на инфекционные агенты. После распознавания консервативных молекулярных образцов различных патогенов, TLRs запускают локальный синтез цитокинов, простагландинов, хемокинов и противомикробных пептидов [27]. В слизистой генитального тракта нейтрофилы выделяют большое количество молекул и противомикробных пептидов (дефензинов), которые оказывают прямое воздействие на инфекционный агент [91]. Пациенты с дефицитом белка MyD88 имеют высокий риск развития осложнений, вызванных грамположительной микрофлорой [86]. TLR2 распознают фосфолипоманнан *Candida albicans* [70]. TLR2 также идентифицирует вирусы простого герпеса I типа и цитомегаловируса (ЦМВ). TLR4 связывается с липополисахаридами и белками теплового шока *Chlamydia trachomatis*, липополисахаридами *Neisseria gonorrhoeae*, маннаном *Candida albicans* [24, 82]. Имеются данные об увеличении экспрессии TLR2 и TLR4 при угрожающем выкидыше и неразвивающейся беременности [20]. TLR3 способен распознавать мРНК вирусов, находящихся в половых путях женщины — вируса простого герпеса, вируса папилломы человека, вируса гепатитов В и С, цитомегаловируса, ВИЧ [63]. Выявлена способность TLR3 распознавать двухцепочечную РНК простейших, например, *Shistosoma mansoni*. TLR5 служит сенсором для бактерий, способных проникать через эпителий [50, 59]. Повышение экспрессии TLR5 в эндоцервиксе может быть ассоциировано с прогрессией рака шейки матки [23, 55]. TLR7 и TLR8 способны распознавать собственную и вирусную одноцепочечную РНК (например, ВИЧ). Агонист TLR7 имиквимод и агонист TLR8CL075 способны активизировать выработку ИЛ-8 в клетках шейки матки, эндометрия и маточных труб [45]. Лигандом TLR9 служит ДНК (неметилированные CpG-последовательности) бактерий и вирусов. Передача сигналов посредством TLR9 ведет к активации противовирусных иммунных реакций при генитальном герпесе и цитомегаловирусной инфекции [45, 47]. Исследования также свидетельствуют о повышенной экспрессии TLR9 в эпителиоцитах при раке шейки матки [23, 55]. Специфический лиганд для TLR10 не определен [92]. Экспрессия TLR1 и TLR2 в эпителии слизистой цервикального канала достоверно увеличивается при наличии урогенитальной инфекции, что приводит к активации синтеза антимикробных пептидов и провоспа-

лительных цитокинов [7]. Распознавание липопротеидов *Neisseria gonorrhoeae* происходит путем их связывания с TLR1 и TLR2 [39]. В распознавании хламидийной инфекции участвуют 3 типа TLRs: TLR2 (лиганд — пептидогликан), TLR4 (лиганды — липополисахарид и белки теплового шока) и TLR9 (лиганд — ДНК хламидий) [34]. Различия в экспрессии TLR2 могут влиять на степень выраженности воспалительного процесса при одинаковом количестве патогена [33]. Полиморфизм генов TLR9, TLR4, CD14 и NOD2 у пациенток с хламидийной инфекцией при наличии измененных пар нуклеотидных последовательностей двух и более из них увеличивает риск развития спаечного процесса маточных труб [35]. Поверхностные сложные углеводы липофосфогликанов *Trichomonas vaginalis* способны распознаваться TLRs с дозозависимым увеличением уровней хемокинов: интерлейкина-8 (IL-8) и макрофагального воспалительного протеина-3 α (MIP-3 α) [38]. Дендритные клетки являются антиген-презентирующими клетками, играющими значительную роль в заражении ВИЧ как путем прямого инфицирования, так и путем захвата вирусных частиц с последующей их презентацией Т-лимфоцитам в лимфоузлах. Высокий риск заражения ВИЧ среди пациентов с трихомониазом объясняется активацией системы врожденного иммунитета посредством связывания липофосфогликанов трихомонад с TLRs [62, 64]. Распознавание TLR3 эпителиальных клеток женских половых путей вирусной инфекцией сопровождается индукцией секреции IL-6, IL-8 и гранулоцитарного хемотаксического протеина-2 [69]. Обработка эмбриональных клеток эндцервикса, зараженных вирусом простого герпеса 2 типа, полицитидиловой кислотой (poly I:C) значительно снижает возможность передачи вирусов вследствие выработки цитокинов и интерферонов [63]. Стимуляция TLRs инициирует на первом этапе синтез неспецифических факторов защиты: дефензины, кателицидины и гистатины; семейство АМП — небольшие молекулы из аминокислот, действуют как эндогенные природные антибиотики, выполняют функцию киллинга микробов и, как сигнальные молекулы, вызывают активацию иммунных клеток; обладают активностью медиаторов, участвующих в процессе воспаления, и антигенов, индуцирующих активацию Т-клеток [11, 52]. Кателицидины (КЦ) (семейство АМП) обнаружены в пероксидаза-отрицательных гранулах нейтрофилов. Эти соединения синтезируются в виде препробелков. Человеческий катионный антимикробный белок (hCAP18, м.м. 18 kDa) — единственный идентифицированный человеческий КЦ. Помимо нейтрофилов, hCAP18 выявлен в лимфоцитах и моноцитах, в сквамозном эпителии (рта, языка, пищевода, шейки матки и вагины), эпителии легочной ткани, кератиноцитах при воспалительных заболеваниях и эпи-

дидимите. В высокой концентрации они способны разрушать микробные плазматические мембраны и оболочки, а в меньших концентрациях играют роль модуляторов врожденного иммунитета [65].

TLRs у беременных

Беременность сопровождается физиологическим иммунодефицитом. При этом снижаются уровни экспрессии на моноцитах рецепторов — индикаторов патогенов, что коррелирует с функциональной активностью этих клеток и сопровождается неадекватной реакцией на проникновение чужеродных агентов (микроорганизмов), первичным инфицированием или активацией хронической инфекции у беременных [4, 5].

Во время беременности под влиянием гормонов желтого тела слизистая влагалища утолщается, увеличивается эластичность клеток промежуточного слоя, в них возрастает синтез гликогена, создаются благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл. По мере прогрессирования беременности снижается численность транзитных микроорганизмов и увеличивается количество лактобацилл. К моменту родов у здоровых беременных женщин снижается уровень микробного обсеменения родовых путей при максимальном доминировании ацидофильной флоры [9, 10]. При беременности повышаются уровни экспрессии генов TLR1, TLR2, TLR4 и дефензина HBD-1 (в эпителиальных клетках цервикального канала) и обеспечивается защита организма матери и плода от патогенных микроорганизмов на уровне слизистых оболочек. При неразвивающейся беременности происходит снижение экспрессии гена TLR2 клетками цервикального канала и уменьшение продукции HNP1–3 в плазме периферической крови [7, 8, 11, 15]. В период беременности отмечается экспрессия дефензина HBD1 клетками хориона и плаценты [28]. Плацента является высокоспециализированным барьером, защищающим плод от инфекции. Клетки трофобласта могут взаимодействовать с микроорганизмами в зоне имплантации и способны инициировать иммунный ответ. Трофобласт функционирует как активный компонент системы врожденного иммунитета. В ткани плаценты процесс апоптоза может быть активирован через TLR2 и TLR4. Клетки трофобласта экспрессируют TLR2 и TLR1, при этом уровень экспрессии TLR6 незначителен. Гиперэкспрессия TLR6 приводит к блокировке апоптоза и к выработке IL-6 и IL-8 клетками трофобласта. Клетки в зоне фетоплацентарного комплекса через TLRs распознают патогены, которые могут поставить под угрозу нормальное течение беременности. Гиперактивация механизмов врожденного иммунитета может привести к чрезмерному воспалительному процессу или к апоптозу

клеток плаценты. TLRs присутствуют в матке и плаценте во время беременности. В плаценте и в децидуальной ткани экспрессируются все 10 типов TLRs [25, 26, 27, 56, 59]. Наблюдается увеличение уровней TLR2 и TLR5 перед родами. Способность TLR4 реагировать на липополисахариды, выражающуюся в достоверно большем синтезе TNF α , наблюдалась в плацентарной ткани, полученной у пациенток, родивших самостоятельно, по сравнению с группой женщин после кесарева сечения [74]. По-видимому, этот факт может иметь значение в патогенезе послеродовых эндометритов, которые чаще встречаются после оперативных родов. Уровень экспрессии генов TLR2 и TLR4 в клетках плаценты превышает уровни экспрессии этих рецепторов в эпителиальных клетках цервикального канала. При этом уровень экспрессии гена TLR2 значительно превосходит TLR4 [13]. Развитие воспалительной реакции может происходить как на локальном, так и на системном уровнях. В слизистых репродуктивного тракта отмечается выраженная экспрессия факторов врожденного иммунитета. Отмечается постоянное взаимодействие факторов локальной защиты и условно-патогенной микробиоты влагалища [66, 89]. В зависимости от активации различных TLRs инфекционный агент может вызывать прямое или опосредованное воздействие на клетки трофобласта [31, 46, 87, 88]. Одним из ключевых составляющих иммунного ответа является моноцит, регулирующий лимфоцитарный ответ путем переработки антигенов и продукции цитокинов [84]. Клетки трофобласта могут продуцировать факторы, активирующие моноциты при беременности. Механизм фагоцитоза циркулирующими моноцитами в кровяном русле матери клеток трофобласта, фетальных эритроцитов и лейкоцитов, вызывает их активацию, способствуя становлению нормального течения беременности [6]. Иммунные клетки организма беременной активно рекрутируются внедряющимся трофобластом, экспрессирующим TLRs. Благодаря этим рецепторам, клетки трофобласта способны распознавать образцы бактерий, вирусов, паразитов и грибов. Клетки трофобласта отвечают на вирусный лиганд через систему TLR3 [57]. Установлено, что TLRs выступают в роли клеточных регуляторов на генетическом уровне. Децидуальная оболочка матки способна вырабатывать TLRs и их внутриклеточные сигнальные молекулы, модулируя иммунный ответ в период гестации [61]. При беременности развивается перевес Th2 лимфоцитов, частично за счет индукции синтеза IL-4 прогестероном. Клеточно-опосредованный иммунный ответ угнетен. Иммуносупрессия, как системная, так и локальная, реализуется за счет ряда гормонов и цитокинов (IL-4, IL-10 и TGF- β). В процессе беременности активность естественных киллерных клеток прогрессивно снижается и восста-

навливается на 6–10-е сутки после родов. Таким образом, изменения, возникающие при беременности в различных звеньях иммунной системы, являются одним из основных факторов реализации вирусной инфекции у беременных, а как следствие — приводят к развитию бактериальных осложнений, которые составляют немалую проблему из-за невозможности всесторонней диагностики и полноценного медикаментозного лечения в силу определенных противопоказаний [2]. В период беременности отмечается экспрессия дефензина HBD1 клетками хориона и плаценты [28]. TLR6 обладает протективным действием — предотвращает невынашивание беременности, переключая иммунный ответ с индукции апоптоза трофобласта на синтез провоспалительных цитокинов, что способствует элиминации патогенных микроорганизмов [25]. Аллергические заболевания не влияют на течение беременности, а беременность не оказывает воздействия на аллергический процесс; у многих пациенток на фоне гестации наступает ремиссия аллергического заболевания. Однако у беременных возможно и обострение аллергического заболевания. Доказано, что наличие аллергического заболевания не является противопоказанием для беременности и рождения ребенка [3].

TLRs при внутриутробной инфекции

Внутриутробная инфекция (ВУИ) новорожденного проявляется в течение первых 3 суток раннего неонатального периода и сопровождается гепатоспленомегалией, неврологическими нарушениями, дыхательными расстройствами, сердечно-сосудистой недостаточностью. Типичным проявлением ВУИ является невынашивание беременности. На сроках от 14 до 16 недель происходит самопроизвольный аборт или гибель эмбриона [81]. Более чем в половине случаев наблюдений самопроизвольное прерывание беременности и преждевременные роды в ранние сроки начинаются с преждевременного разрыва плодных оболочек и в редких случаях — с повышения сократительной активности матки [43]. Внутриутробная инфекция и инфицирование различаются.

При внутриутробной инфекции происходит заражение плода путем проникновения патогена от инфицированной матери. ВУИ выражается целым рядом клинических проявлений в организме плода и новорожденного вплоть до генерализации инфекции и реализации сепсиса, тогда как при внутриутробном инфицировании возбудитель, проникая в плод, не вызывает клинических проявлений в его организме [76]. На частоту ВУИ оказывают влияния вид возбудителя, срок гестации на момент родоразрешения, патологическое течение родов. Встреча плода и новорожденного с инфектом и дальнейшая реализация заболевания может происходить

в анте- и интранатальном периодах. При ВУИ, как при любом инфекционном процессе, происходит взаимодействие микро- и макроорганизма, включающего в себя не только иммунокомпетентные клетки хозяина, продукты их деятельности и барьер слизистой, но и слой условно-патогенной микрофлоры. В тканях маточно-плацентарного комплекса человека происходят сложные процессы, обусловленные продукцией большого количества цитокинов клетками лейкоцитарного и нелейкоцитарного происхождения [6]. Дисбаланс компонентов врожденного иммунитета: нарушение экспрессии NBD1 (дефензин) и TLR в эпителиальных клетках нижних отделов мочеполового тракта и в клетках плаценты является маркером реализации ВУИ [7, 80]. Изменение иммунной системы в период гестации может быть обусловлено повышенным риском инфицирования. Многие латентные инфекции могут активироваться во время беременности [41, 42].

Условием для развития инфекционного процесса является восприимчивость плода, которая определяется эффективностью иммунной защиты. Повреждение макроорганизма может развиваться вследствие либо микробных факторов, либо ответа плода (воспаления), либо их сочетания. В одних случаях ключевые звенья патогенеза связаны преимущественно с гиперергическим иммунным ответом, ведущим к развитию избыточной воспалительной реакции, в других вариантах — с недостаточностью протективных реакций [51]. Установлена необходимость Th2-окружения в период имплантации и дальнейшего успешного вынашивания беременности. Тогда как Th1-цитокины связаны с бесплодием и привычной потерей беременности. Также установлен факт необходимого присутствия Th-ответа в полноценной иммунологической реакции на внедрение острой инфекции. Нарушения в системе Th-ответа, обусловленные поломкой локального регулирования активности цитокинов, могут быть причиной привычных репродуктивных потерь у женщин [83].

Инфекция является одним из основных факторов, оказывающих влияние на изменение экспрессии TLRs во внутриутробном и постнатальном периодах развития. ВУИ представляет собой проникновение микроорганизмов в ткани плода и его заражение. Уровень экспрессии TLRs прямо коррелирует с тяжестью процесса, что позволяет рассматривать их как ранние маркеры инфекции. В зависимости от природы патогена наблюдается усиление экспрессии того или иного TLRs. К примеру, у новорожденных, инфицированных грамположительными бактериями, увеличивается экспрессия TLR2, а экспрессия TLR4 возрастает у детей, инфицированных грамотрицательными бактериями и RSV [40, 93]. Вирусная инфекция индуцирует экспрессию TLR1, TLR2, TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 и запу-

скает продукцию IFN 1-го типа [90]. При сепсисе у новорожденных существенное и быстрое увеличение экспрессии TLR2 на моноцитах прослеживается уже при первоначальных признаках воспаления и остается неизменно высокой в остром периоде. Напротив, на гранулоцитах TLR2 появляются лишь на короткий промежуток времени. Уменьшение уровня экспрессии TLR2 указывает на успешность терапии [85]. В группе пациенток с УГИ, родивших детей с признаками внутриутробной инфекции, отмечается гиперэкспрессия гена TLR2 (клетками эпителия цервикального канала в 30 раз, клетками плаценты в 7 раз) по сравнению со здоровыми беременными. Дисбаланс компонентов врожденного иммунитета: снижение экспрессии NBD1 и гиперэкспрессия TLR2 и в эпителиальных клетках, и в клетках плаценты является маркерами развития осложнений беременности: преждевременных родов инфекционного генеза и реализации ВУИ [7]. Доказана роль белка теплового шока HsP70 в развитии эндометриоза, что связано с активацией TLR4 и последующей продукцией цитокинов и факторов роста опухолей. Блокада TLR4 с помощью моноклональных антител значительно снижает продукцию цитокинов, что открывает возможность разработки новых лекарственных средств для лечения эндометриоза [53, 54].

Наибольший риск развития внутриутробного инфицирования отмечается при первичных вирусных инфекциях, сопровождающихся выраженными изменениями иммунного статуса (дефицит субпопуляций зрелых лимфоцитов, Т-хелперов, естественных киллеров); перинатальная смертность от сепсиса может быть связана с первичным вирусным инфицированием. При непрерывно персистирующих вирусных инфекциях риск поражения плода в 10 раз ниже, чем при первичных. Инфекция реализуется при длительной репликации вируса в крови на фоне иммуноинтерферонодефицитных состояний. Персистирующая вирусная инфекция способствует возникновению неспецифического внутриутробного инфицирования бактериальной флорой. Первичное заражение будущей матери, например, вирусом простого герпеса 2 типа, ЦМВ или реактивация латентного вируса во время беременности, может привести к внутриутробному инфицированию плода, невынашиванию, возникновению генерализованной инфекции у новорожденного, гибели плода и др. [2, 10].

ВУИ определяются видом возбудителя, его вирулентностью, путями проникновения микроорганизмов от матери к плоду, тропизмом возбудителя к плаценте, органам и тканям плода. Большое значение имеет сходство между антигенами микро- и макроорганизмов, снижающее биологическую чужеродность инфекта для организма хозяина и реакцию его иммунной

системы на присутствие антигена возбудителя. Доказан тропизм возбудителей к определенным эмбриональным тканям, являющимся идеальной средой для размножения вирусов и микробов [14, 19]. В результате внутриутробного инфицирования через плаценту или из низлежащих отделов женского репродуктивного тракта патогены могут проникать в матку. Внутриутробное инфицирование приводит к таким патологиям беременности, как задержка внутриутробного развития плода, гестоз и др. В дополнение к основному сигнальному пути с TLRs, который приводит к выработке цитокинов и к развитию воспалительных реакций, активация TLRs может также приводить к запуску процессов апоптоза. Особенности течения инфекционного процесса в период гестации влияют на выраженность функциональных и/или структурных изменений в системе фетоплацентарного комплекса (острый процесс или период обострения, стадия ремиссии). Наиболее неблагоприятными являются острый инфекционный процесс и обострение хронического [10, 22].

Хориоамнионит: клинические проявления инфекции и гистологические изменения в плаценте

Несмотря на выраженные патоморфологические изменения, развивающиеся при данной патологии, симптоматически этот процесс, как правило, не имеет специфических проявлений, вследствие чего гистологически хориоамнионит верифицируется чаще, чем клинически [12]. Нераспознанный хориоамнионит может являться причиной преждевременных родов неустановленной этиологии в 30% случаев [1].

Снижение экспрессии некоторых TLRs, а также белков их сигнального пути играет важную роль в развитии инфекционно-воспалительных осложнений. Описана роль TLRs в патогенезе самопроизвольных выкидышей ранних сроков. Так, *in vitro* было установлено, что активация TLR5 в клетках эндометрия препятствует адгезии трофобласта [77]. К такому же эффекту приводит стимуляция белка сигнального пути TLR NF- κ B [29]. Активация гетеродимеров TLR1/TLR2 или TLR2/TLR6 приводит к индукции воспалительного ответа, что является причиной невынашивания беременности [24].

Повреждения белого вещества головного мозга, часто встречающиеся при преждевременных родах, могут быть связаны с активацией TLR4 у плода. Низкие дозы липополисахаридов, не вызывающие тяжелых осложнений беременности, способны значительно усиливать повреждения головного мозга плода гипоксического генеза [44]. Степень тяжести повреждений головного мозга у новорожденных зависит не только

от факта преждевременных родов, но и от наличия инфекции. Активация TLR3 вирусами или полицитидиловой кислотой (poly I:C) способствует не только прерыванию беременности, но также развитию шизофрении и аутизма [75, 79]. Белок HMGB1, являющийся лигандом TLR4, в больших количествах экспрессируется в децидуальной оболочке у женщин с поздним гестозом, что может свидетельствовать о его роли в возникновении данной патологии [49]. В реализации ВУИ первостепенную роль играет снижение способности иммунной системы беременной к своевременному распознаванию и уничтожению внедряющегося инфекционного агента. Иммунологическая защита проявляется в слаженной работе врожденной и приобретенной систем иммунитета [6, 78].

Реализация инфекционного процесса в плоде происходит благодаря нарушению в работе клеточных и тканевых плацентарных барьеров. Реализация воспалительного ответа в фетоплацентарном комплексе происходит в результате целого каскада реакций, таких как активация макрофагов и клеток эндотелия, запуск фактора Виллебранда, массивная выработка провоспалительных цитокинов и лимфоцитов III типа на локальном уровне [32]. В результате триггерного действия провоспалительных медиаторов происходит вторичная гиперстимуляция макрофагов, сопровождающаяся системным эндотелиозом, появлением белков острой фазы воспаления и молекул клеточной адгезии. В финале воспаления происходит нарушение микроциркуляции с последующим разворачиванием ДВС-синдрома (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). В результате возникновения в период гестации уникального состояния между врожденным и адаптивным звеньями иммунитета беременной моноцит становится ключевой клеткой иммунологической адаптации, управляя запуском Th1 или Th2 путей специфического иммунного ответа. Молекулярно-генетическими предикторами реализации внутриутробной инфекции у новорожденных является наличие у матерей полиморфизма генов IL1B и IL8. Активация факторов врожденного иммунитета в ответ на локальные дисбиотические нарушения является одним из защитных механизмов против инфицирования плода. Нарушение в системе регуляции локальной воспалительной реакции способствует реализации ВУИ [10, 14, 16, 21, 30].

Таким образом, в представленном систематическом обзоре литературы обосновывается значимость TLRs гениталий женщин как необходимого и определяющего фактора в реакции на различные изменения в окружающей среде (как внешней, так и внутренней, как относительно организма, так и относительно отдельных клеток), а также в ответе за изменения в метаболизме, структурном или энергетическом, в под-

держании антиинфекционной резистентности и гомеостаза. При физиологически развивающейся, неосложненной беременности на фоне иммунодепрессии в ответ на беременность TLRs при контакте с инфекционными и неинфекционными патогенами стимулируют выработку неспецифических факторов адаптивного иммунитета (дефензины, кателицидины и гистатины и др.), которые совместно с врожденными неспецифическими факторами (лизоцимом, комплементом, пропердином и др.) поддерживают антиинфекционную резистентность гениталий женщин на высоком уровне. При внутриутробной инфекции беременных установлена значи-

мость опосредованного TLRs влияния инфекционного и неинфекционного факторов на гомеостаз организма, на формирование нарушений в антиинфекционной резистентности на организменном и местном уровнях с выявлением новых патофизиологических и иммунологических патогенетических механизмов развития патологических процессов. Объективизируются объяснения отсутствия симптоматики, возможность атипичных проявлений, бессимптомного течения инфекции. Открываются новые возможности совершенствования и повышения информативности и персонализации методов диагностики, лечения и профилактики.

Список литературы/References

1. Абрамченко В.В. Классическое акушерство. Книга вторая. СПб.: Нордмедиздат, 2008. 879 с. [Abramchenko V.V. Klassicheskoe akusherstvo. Kniga vtoraya. [Classical obstetrics. The second book]. St. Petersburg: Nordmedizdat, 2008. 879 p.]
2. Алешкин В.А., Ложкина А.Н., Загородняя Э.Д. Иммунология репродукции: пособие для врачей, ординаторов и научных работников. Чита: 2004. 79 с. [Aleshkin V.A., Lozhkina A.N., Zagorodnyaya E.D. Immunologiya reproduksii: posobie dlya vrachei, ordinatorov i nauchnykh rabotnikov. [Immunology of reproduction: a manual for physicians, residents and researchers]. Chita, 2004. 79 p.]
3. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. 126 с. [Allergologiya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Pod red. R.M. Khaitov, N.I. Ilyinoi. [Allergology. Federal clinical recommendations. Eds. Khaitov R.M., Ilyina N.I.]. Moscow: Farmarus Print Media, 2014. 126 p.]
4. Бочарова И.И., Новикова С.В., Дмитриева Е.В., Паршина О.В., Гусева Т.С. Интерферонотерапия при урогенитальных инфекциях // Вестник «Ферона». 2013. № 1. С. 13–16. [Bocharova I.I., Novikova S.V., Dmitrieva E.V., Parshina O.V., Guseva T.S. Interferon therapy in urogenital infections. Vestnik «Feron» = Bulletin «Feron», 2013, no. 1, pp. 13–16. (In Russ.)]
5. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т. 9, № 3. С. 61–71. [Budanov P.V., Strizhakov A.N. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of intrauterine infection. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology, 2010, vol. 9, no. 3, pp. 61–71. (In Russ.)]
6. Ванько Л.В., Сафронова В.Г., Матвеева Н.К., Сухих Г.Т. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 264 с. [Van'ko L.V., Safronova V.G., Matveeva N.K., Sukhikh G.T. Oksidativnyi stress v geneze akusherskikh oslozhenii. [Oxidative stress in the genesis of obstetric complications]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 264 p.]
7. Ганковская О.А., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Романовская В.В., Карташов Д.Д., Фензелева В.А. Роль Toll-подобных рецепторов и дефензинов в противомикробной защите урогенитального тракта женщин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2008. № 1. С. 46–50. [Gankovskaya O.A., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Lavrov V.F., Romanovskaya V.V., Kartashov D.D., Fenzeleva V.A. The role of toll-like receptors and defensins in the antimicrobial protection of female urogenital tract. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 2008, no. 1, pp. 46–50. (In Russ.)]
8. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Макаров О.В., Ганковская О.А., Акимова Е.А. Роль экспрессии генов Toll-подобного рецептора 2, каспаз и их ингибиторов в ткани плаценты в норме и при преждевременных родах инфекционного генеза // Российский иммунологический журнал. 2010. Т. 4, № 1 (13). С. 48–53. [Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., Makarov O.V., Gankovskaya O.A., Akimova E.A. The role of gene expression of Toll-like receptor 2, caspases and their inhibitors in placental tissue in normal and premature birth with infectious genesis. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2010, vol. 4, no. 1 (13), pp. 48–53. (In Russ.)]
9. Джобав Э.М., Степанян А.В., Артизанова Д.П., Бояр Е.А., Хейдар Л.Х., Доброхотова Ю.Э. Современное обоснование к возможности терапии вагинальных дисбиозов во время беременности // Гинекология. 2009. Т. 11, № 1. С. 79–82. [Dzhobava E.M., Stepanyan A.V., Artisanova D.P., Boyar E.A., Heidar L.H., Dobrokhotova Y.E. Modern justification for the possibility of treatment of vaginal dysbiosis during pregnancy. Ginekologiya = Gynaecology, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 79–82. (In Russ.)]
10. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Под ред. Макарова О.В., Алешкина В.А., Савченко Т.Н. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 464 с. [Infektsii v akusherstve i ginekologii. Pod red. Makarova O.V., Aleshkina V.A., Savchenko T.N. [Infections in obstetrics and gynecology. Eds. Makarova O.V., Aleshkin V.A., Savchenko T.N.]. Moscow: MEDpress-inform, 2009. 464 p.]
11. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 639 с. [Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Y. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya s osnovami obshchei immunologii. [Clinical immunology and allergology: with the basics of common immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 639 p.]
12. Крыжановская М.В. Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов // Медико-социальные проблемы семьи. 2011. Т. 16, № 1. С. 104–107. [Kryzhanovskaya M.V. Role of the infectious factor in the development of premature birth. Mediko-sotsial'ni problemi sim'i = Medical-Social Problems of the Family, 2011, vol. 16, no. 1, pp. 104–107. (In Russ.)]
13. Макаров О.В., Бахарева И.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Романовская В.В., Ганковская О.А. Toll-подобные рецепторы как маркеры осложнений беременности // Аллергология и иммунология. 2007. Т. 8, № 3. С. 236. [Makarov O.V., Bakhareva I.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Romanovskaya V.V., Gankovskaya O.A. Toll-like receptors as markers of pregnancy complications. Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology, 2007, vol. 8, no. 3, pp. 236. (In Russ.)]

14. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 176 с. [Makarov O.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Bakhareva I.V., Gankovskaya O.A. Nevynashivanie beremennosti, infektsiya, vrozhdennyi immunitet. [Miscarriage, infection, innate immunity]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 176 c.]
15. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В., Романовская В.В., Ганковская О.А. Прогностическое значение компонентов врожденного иммунитета у беременных с высоким риском реализации внутриутробной инфекции // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2009. № 4. С. 27–33. [Makarov O.V., Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V., Bakhareva I.V., Romanovskaya V.V., Gankovskaya O.A. Prognostic value of components of innate immunity in pregnant women with a high risk of delivering intrauterine infection. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = *Bulletin of Russian State Medical University*, 2009, no. 4, pp. 27–33. (In Russ.)]
16. Макасария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 442 с. [Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta v akusherstve. [The systemic inflammatory response syndrome in obstetrics]. Moscow: Medical information Agency, 2006. 442 p.]
17. Микробиоценозы и здоровье человека. Под ред. Алешкина В.А., Афанасьева С.С., Караулова А.В. М.: Издательство «Династия», 2015. 548 с. [Mikrobiotsenozy i zdorov'e cheloveka. Pod red. Aleshkina V.A., Afanas'eva S.S., Karaulova A.V. [Microbiocenoses and human health. Eds. Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Karaulov A.V.]. Moscow: The Publishing House «Dynasty»; 2015. 548 p.]
18. Новое в физиологии мукозального иммунитета. Под ред. Караулова А.В., Алешкина В.А., Афанасьева С.С., Несвижского Ю.В. М.: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 2015. 168 с. [Novoe v fiziologii mukoza'nogo immuniteta. Pod red. Karaulova A.V., Aleshkina V.A., Afanas'eva S.S., Nesvizhskogo Yu.V. [New in the physiology of the mucosal immune system. Eds. Karaulov A.V., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Nesvizhskiy Yu.V.]. Moscow: Publishing House of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2015. 168 p.]
19. Рюмина И.И., Зубков В.В., Евтеева Н.В. Профилактика, диагностика и лечение омфалита у новорожденных // Акушерство и гинекология. 2012. № 5. С. 68–74. [Ryumina I.I., Zubkov V.V., Evteeva N.V. Prevention, diagnosis and treatment of omphalitis in newborns. *Akusherstvo i ginekologiya* = *Obstetrics and Gynecology*, 2012, no. 5, pp. 68–74. (In Russ.)]
20. Селихова М.С., Кузнецова О.А., Вдовин С.В., Дмитриенко Г.В. Роль эндотоксемии и механизмов врожденного иммунитета в патогенезе неразвивающейся беременности // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012. № 1. С. 18–20. [Selikhova M.S., Kuznetsova O.A., Vdovin S.V., Dmitrienko G.V. The role of endotoxemia and mechanisms of innate immunity in the pathogenesis of non-developing pregnancy. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = *Bulletin of Volgograd State Medical University*, 2012, no. 1, pp. 18–20. (In Russ.)]
21. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008. Т. 83, № 8. С. 5–8. [Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z. The role of cytokines in the inflammatory process (message 2). *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)* = *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 2008, vol. 83, no. 8, pp. 5–8. (In Russ.)]
22. Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Рудакова Е.Б., Долгих Т.И., Шакина И.А. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях // Акушерство и гинекология. 2011. № 8. С. 42–47. [Tirskaya Y.I., Belkova T.N., Rudakova E.B., Dolgikh T.I., Shakina I.A. Medical tactics for the intrauterine infections. *Akusherstvo i ginekologiya* = *Obstetrics and Gynecology*, 2011, no. 8, pp. 42–47. (In Russ.)]
23. Шебляков Д.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Шмаров М.М., Народицкий Б.С., Гинцбург А.Л. Толл-подобные рецепторы (TLR) и их значение в опухолевой прогрессии // Acta Naturae (русскаяязычная версия). 2010. Т. 2, № 3 (6). С. 28–37. [Sheblyakov D.V., Logunov D.Y., Tukhvatulin A.I., Shmarov M.M., Naroditsky B.S., Gintsburg A.L. Toll-like receptors (TLR) and their role in tumor progression. *Acta Naturae (Russian version)*, 2010, vol. 2, no. 3 (6), pp. 28–37. (In Russ.)]
24. Aboussahoud W., Bruce C., Elliott S., Fazeli A. Activation of Toll-like receptor 5 decreases the attachment of human trophoblast cells to endometrial cells in vitro. *Hum. Reprod.*, 2010, vol. 25, no. 9, pp. 2217–2228. doi: 10.1093/humrep/deq185
25. Abrahams V.M., Aldo P.B., Murphy S.P., Visintin I., Koga K., Wilson G., Romero R., Sharma S., Mor G. TLR6 modulates first trimester trophoblast responses to peptidoglycan. *J. Immunol.*, 2008, vol. 180, no. 9, pp. 6035–6043. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.6035
26. Abrahams V.M., Bole Aldo P., Kim Y.M., Straszewski-Chavez S.L., Chaiworapongsa T., Romero R., Mor G. Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by TLRs. *J. Immunol.*, 2004, vol. 173, no. 7, pp. 4286–4296. doi: 10.4049/jimmunol.173.7.4286
27. Abrahams V.M., Mor G. Toll-like receptors and their role in the trophoblast. *Placenta*, 2005, vol. 26, no. 7, pp. 540–547. doi: 10.1016/j.placenta.2004.08.010
28. Boldenow E., Jones S., Lieberman R.W., Chames M.C., Aronoff D.M., Xi C., Loch-Carus R. Antimicrobial peptide response to group B Streptococcus in human extraplacental membranes in culture. *Placenta*, 2013, vol. 34, no. 6, pp. 480–485. doi: 10.1016/j.placenta.2013.02.010
29. Caballero I., Al Ghareeb S., Basatvat S., Sanchez-Lopez J.A., Montazeri M., Maslehat N., Elliott S., Chapman N.R., Fazeli A. Human trophoblast cells modulate endometrial cells nuclear factor kB response to flagellin in vitro. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 1: e39441. doi: 10.1371/journal.pone.0039441
30. Canavan T.P., Simhan H.N. Innate immune function of the human decidual cell at the maternal-fetal interface. *J. Reprod. Immunol.*, 2007, vol. 74, no. 1–2, pp. 46–52. doi: 10.1016/j.jri.2006.10.004
31. Chen Y.P., Pfab T., Slowinski T., Richter C.M., Godes M., Hocher B. Impact of genetic variation of tumor necrosis factor-alpha on gestational hypertension. *Clin. Med. J. (Engl.)*, 2006, vol. 119, no. 9, pp. 719–724.
32. Crocker I.P., Baker P.N., Fletcher J. Neutrophil function in pregnancy and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, vol. 59, no. 7, pp. 555–564.
33. Darville T., O'Neill J.M., Andrews C.W. Jr., Nagarajan U.M., Stahl L., Ojcius D.M. Toll-like receptor-2, but not toll-like receptor-4, is essential for development of oviduct pathology in chlamydial genital tract infection. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, no. 11, pp. 6187–6197. doi: 10.4049/jimmunol.171.11.6187

34. Den Hartog J.E., Morre S.A., Land J.A. Chlamydia trachomatis-associated tubal factor subfertility: immunogenetic aspects and serological screening. *Hum. Reprod. Update*, 2006, vol. 12, no. 6, pp. 719–730. doi: 10.1093/humupd/dml030
35. Den Hartog J.E., Ouburg S., Land J.A., Lyons J.M., Ito J.I., Pena A.S., Morre S.A. Do host genetic traits in the bacterial sensing system play a role in the development of Chlamydia trachomatis-associated tubal pathology in subfertile women? *BMC Infect. Dis.*, 2006, vol. 6, no. 1, pp. 122. doi: 10.1186/1471-2334-6-122
36. Dusio G.F., Cardani D., Zanobbio L., Mantovani M., Luchini P., Battini L., Galli V., Diana A., Balsari A., Rumio C. Stimulation of TLRs by LMW-HA induces self-defense mechanisms in vaginal epithelium. *Immunol. Cell. Biol.*, 2010, vol. 89, no. 5, pp. 630–639. doi: 10.1038/icb.2010.140
37. Fahey J.V., Schaefer T.M., Wira C.R. Sex hormones modulation of human uterine epithelial cells immune response. *Integr. Comp. Biol.*, 2006, vol. 46, no 6, pp. 1082–1087. doi: 10.1093/icb/icl036
38. Fichorova R.N., Tifonova R.T., Gilbert R.O., Costello C.E., Hayes G.R., Lucas J.J., Singh B.N. Trichomonas vaginalis lipophoglycan triggers a selective upregulation of cytokines by human female reproductive tract epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no. 10, pp. 5773–5779. doi: 10.1128/iai.00631-06
39. Fisette P.L., Ram S., Andersen J.M., Guo W., Ingalls R.R. The Lip lipoprotein from Neisseria gonorrhoeae stimulates cytokine release and NF- κ B activation in epithelial cells in a Toll-like receptor 2 dependent manner. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 47, pp. 46252–46260. doi: 10.1074/jbc.m306587200
40. Gargo A., Tominac M., Krsulovic-Hresic V., Bace A., Matic M., Drazenovic V., Mlinaric-Galinovic G., Kosor E., Gotovac K., Bolanca I., Batinica S., Rabatic S. Increased Toll-like receptors 4 expression in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J. Clin. Exp. Immunol.*, 2004, vol. 135, no. 2, pp. 267–272. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02364.x
41. Gomez-Lopez N., Guilbert L.J., Olson D.M. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *J. Leukoc. Biol.*, 2010, vol. 88, no. 4, pp. 625–633. doi: 10.1189/jlb.1209796
42. Gomez-Lopez N., Tanaka S., Zaeem Z., Metz G.A., Olson D.M. Maternal circulating leukocytes display early chemotactic responsiveness during late gestation. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2013, vol. 13, no. 1, pp. S8. doi:10.1186/1471-2393-13-S1-S8
43. Grigsby P.L., Novy M.J., Adams Waldorf K.M., Sadowsky D.W., Gravett M.G. Choriodecidual inflammation: a harbinger of the preterm labor syndrome. *Reprod. Sci.*, 2010, vol. 17, no. 1, pp. 85–94. doi: 10.1177/1933719109348025
44. Hagberg H., Peebles D., Mallard C. Models of white matter injury: comparison of infectious, hypoxicischemic, and excitotoxic insults. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*, 2002, vol. 8, no. 1, pp. 30–38. doi: 10.1002/mrdd.10007
45. Hart O.M., Athie-Morales V., O'Connor G.M., Gardiner C.M. TLR7/8 mediated activation of human NK-cells results in accessory cell-dependent IFN- γ production. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, no. 3, pp. 1636–1642. doi: 10.4049/jimmunol.175.3.1636
46. Helminen M., Nuolivirta K., Virta M., Halkosalo A., Korppi M., Vesikari T., Hurme M. IL-10 gene polymorphism at –1082 A/G is associated with severe rhinovirus bronchiolitis in infants. *Pediatr. Pulmonol.*, 2008, vol. 43, no. 4, pp. 391–395. doi: 10.1002/ppul.20793
47. Hemmi H.A., Takeuchi O., Kawai T., Kaisho T., Sato S., Sanjo H., Matsumoto M., Hoshino K., Wagner H., Takeda K., Akira S. Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*, 2000, vol. 408, no. 6813, pp. 740–745. doi: 10.1038/35047123
48. Hickey D.K., Fahey J.V., Wira C.R. Mouse estrous cycle regulation of vaginal versus uterine cytokines, chemokines, α - β -defensins and TLRs. *Innate Immunity*, 2013, vol. 19, no. 2, pp. 121–131. doi: 10.1177/1753425912454026
49. Holmlund U., Wahamaa H., Bachmayer N., Bremme K., Sverremark-Ekstrom E., Palmblad K. The novel inflammatory cytokine high mobility group box protein 1 (HMGB1) is expressed by human term placenta. *Immunology*, 2007, vol. 122, no. 3, pp. 430–437. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02662.x
50. Jarchum I., Liu M., Lipuma L., Pamer E.G. Toll-like receptor 5 stimulation protects mice from acute Clostridium difficile colitis. *Infect. Immun.* 2011, vol. 79, no. 4, pp. 1498–1503. doi: 10.1128/iai.01196-10
51. Janeway C., Travers P., Walport M., Shlomchik M. Immunobiology: the immune system in health and disease. 5th ed. New York: Garland Publishing, 2001. 884 p.
52. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 2011, vol. 34, no. 5, pp. 637–650. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006
53. Khan K.N., Kitajima N., Imamura T., Hiraki K., Fujishita A., Sekine I., Ishimaru T., Masuzaki H. Toll-like receptor 4-mediated growth of endometriosis by human heat-shock protein 70. *Hum. Reprod.*, 2008, vol. 23, no. 10, pp. 2210–2219. doi: 10.1093/humrep/den195
54. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Fujishita A., Sekine I., Ishimaru T., Masuzaki H. Toll-like receptors receptors in innate immunity: role of bacterial endotoxin and Toll-like receptor 4 in endometrium and endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2009, vol. 68, no. 1, pp. 40–52. doi: 10.1159/000212061
55. Kim W.Y., Lee J.W., Choi J.-J., Choi C.H., Kim T.-J., Kim B.-J., Song S.Y., Bae D.-S. Increased expression of Toll-like receptor 5 during progression of cervical neoplasia. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2008, vol. 18, no. 2, pp. 300–305. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01008.x
56. Koga K., Aldo P.B., Mor G. Toll-like receptors and pregnancy: trophoblast as modulators of the immune response. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2009, vol. 35, no. 2, pp. 191–202. doi: 10.1111/j.1447-0756.2008.00963.x
57. Koga K., Cardenas I., Aldo P., Abrahams V.M., Peng B., Fill S., Romero R., Mor G. Activation of TLR3 in the trophoblast is associated with preterm delivery. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2009, vol. 61, no. 3, pp. 196–212. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00682.x
58. Koga K., Izumi G., Mor G., Fujii T., Osuga Y. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy complications. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2014, vol. 72, no. 2, pp. 192–205. doi: 10.1111/aji.12258
59. Koga K., Mor G. Toll-like R at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2010, vol. 63, no. 6, pp. 587–600. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x
60. Kramer B.W., Ikegami M., Moss T.J., Nitsos I., Newnham J.P., Jobe A.H. Endotoxin-induced chorioamnionitis modulates innate immunity of monocytes in preterm sheep. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 2005, vol. 171, no. 1, pp. 73–77. doi: 10.1164/rccm.200406-745oc
61. Krikun G., Lockwood C.J., Abrahams V.M., Mor G., Paidas M., Guller S. Expression of Toll-like receptors in the human decidua. *Histol. Histopathol.*, 2007, vol. 22, no. 8, pp. 847–854. doi: 10.14670/HH-22.847
62. Lekkerkerker A.N., van Kooyk Y., Geijtenbeek T.B. Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. *Curr. HIV Res.*, 2006, vol. 4, no. 2, pp. 169–176. doi: 10.2174/157016206776055020

63. MacDonald E.M., Savoy A., Gillgrass A., Fernandez S., Smieja M., Rosenthal K.L., Ashkar A.A., Kaushic C. Susceptibility of human female primary genital epithelial cells to herpes simplex virus, type-2 and the effect of TLR3 ligand and sex hormones on infection. *Biol. Reprod.*, 2007, vol. 77, no. 6, pp. 1049–1059. doi: 10.1095/biolreprod.107.063933
64. Magnus M., Clark R., Myers L., Farley T., Kissinger P.J. Trichomonas vaginalis among HIV-infected women: are immune status or protease inhibitor use associated with subsequent T. vaginalis positivity? *Sex. Transm. Dis.*, 2003, vol. 30, no. 11, pp. 839–843. doi: 10.1097/01.olq.0000086609.95617.8d
65. Mangoni M.L. Host-defense peptides: from biology to therapeutic strategies. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011, vol. 68, no. 13, pp. 2157–2159. doi: 10.1007/s00018-011-0709-3
66. Mitchell C., Gottsch M.L., Liu C., Fredricks D.N., Nelson D.B. Associations between vaginal bacteria and levels of vaginal defensins in pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013, vol. 208, no. 2, pp. 132.e1–132.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.019
67. Monif G.R., Martens M.G. A guest editorial: antibiotic selection in obstetrics and gynecology. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2002, vol. 57, no. 8, pp. 479–480. doi: 10.1097/01.OGX.0000024258.34252.68
68. Muthukuru M., Jotwani R., Cutler C.W. Oral mucosal endotoxin tolerance induction in chronic periodontitis. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 2, pp. 687–694. doi: 10.1128/iai.73.2.687-694.2005
69. Nasu K., Itoh H., Yuge A., Nishida M., Narahara H. Human oviductal epithelial cells express Toll-like receptor 3 and respond to double-stranded RNA: Fallopian tube-specific mucosal immunity against viral infection. *Hum. Reprod.*, 2006, vol. 22, no. 2, pp. 356–361. doi: 10.1093/humrep/del385
70. Netea M.G., Gow N.A., Munro CA, Bates S., Collins C., Ferwerda G., Hobson R.P., Bertram G., Hughes H.B., Jansen T., Jacobs L., Buurman E.T., Gijzen K., Williams D.L., Torensma R., McKinnon A., MacCallum D.M., Odds F.C., Van der Meer J.W., Brown A.J., Kullberg B.J. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, no. 6, pp. 1642–1650. doi: 10.1172/jci27114
71. Ochiel D.O., Fahey J.V., Ghosh M., Haddad S.N., Wira C. Innate immunity in the female reproductive tract: role of sex hormones in regulating uterine epithelial cell protection against pathogens. *Curr. Womens Health. Rev.*, 2008, vol. 4, no. 2, pp. 102–117. doi: 10.2174/157340408784246395
72. Orihara K., Nagata K., Hamasaki S., Oba R., Hirai H., Ishida S., Kataoka T., Oketani N., Ogawa M., Mizoguchi E., Ichiki H., Tei C. Time-course of Toll-like receptor 2 expression, as a predictor of recurrence in patients with bacterial infectious diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, vol. 148, no. 2, pp. 260–270. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03352.x
73. Patel M.V., Ghosh M., Fahey J.V., Wira C.R. Uterine epithelial cells specifically induce interferon-stimulated genes in response to polyinosinic-polycytidylic acid independently of estradiol. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 4, pp. e35654. doi: 10.1371/journal.pone.0035654
74. Patni S., Wynen L.P., Seager A.L., Morgan G., White J.O., Thornton C.A. Expression and activity of Toll-like receptors 1–9 in the human term placenta and changes associated with labor at term. *Biol. Reprod.*, 2009, vol. 80, no. 2, pp. 243–248. doi: 10.1095/biolreprod.108.069252
75. Patterson P.H. Neuroscience. Maternal effects on schizophrenia risk. *Science*, 2007, vol. 318, no. 5850, pp. 576–577. doi: 10.1126/science.1150196
76. Sampedro M., Aliaga M., Mazuelas T., Rodriguez-Grander J. Diagnosis of congenital infection. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.*, 2011, vol. 29, no. 5, pp. 15–20. doi: 10.1016/S0213-005X(11)70039-8
77. Sanchez-Lopez J.A., Caballero I., Montazeri M., Maslehat N., Elliott S., Fernandez-Gonzalez R., Calle A., Gutierrez-Adan A., Fazeli A. Local activation of uterine Toll-like receptor 2 and 2/6 decreases embryo implantation and affects uterine receptivity in mice. *Biol. Reprod.*, 2014, vol. 90, no. 4, p. 87. doi: 10.1095/biolreprod.113.115253
78. Saphronova V.G., Sukhikh T., Van'ko L.V. Modern concept on the role of phagocytes in the pathogenesis of complications during pregnancy. *Bull. Experim. Biol. Med.*, 2002, vol. 134, no. 2, pp. 107–116. doi: 10.1023/A:1021117826014
79. Shi L., Fatemi S.H., Sidwell R.W., Patterson P.H. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J. Neurosci.*, 2003, vol. 23, no. 1, pp. 297–302.
80. Sonoda Y., Abdel Mageed A.M., Isobe N., Yoshimura Y. Induction of avian β -defensins by CpG oligodeoxynucleotides and pro-inflammatory cytokines in hen vaginal cells in vitro. *Reproduction*, 2013, vol. 145, no. 6, pp. 621–631. doi: 10.1530/rep-12-0518
81. Suzuki Y., Yamamoto T., Kojima K., Tanemura M., Tateyama H., Suzumori K. Evaluation levels of cytokines in amniotic fluid of women with intrauterine infection in the early second trimester. *Fetal. Diagn. Ther.*, 2005, vol. 21, no. 1, pp. 45–50. doi: 10.1159/000089047
82. Taylor B.D., Darville T., Ferrell R.E., Kammerer C.M., Roberta B., Ness R.B., Haggerty C.L. Variants in Toll-like receptor 1 and 4 genes are associated with *Chlamydia trachomatis* among women with pelvic inflammatory disease. *J. Infect. Dis.*, 2012, vol. 205, no. 4, pp. 603–609. doi: 10.1093/infdis/jir822
83. Tse D.B., Young B.K. Coordinate expression of Th1/Th2 phenotypes in maternal and fetal blood: evidence for a transplacental nexus. *J. Perinat. Med.*, 2012, vol. 40, no. 2, pp. 165–170. doi: 10.1515/jpm.2011.131
84. Vega-Sanchez R., Gomez-Lopez N., Flores-Pliego A., Clemente-Galvan S., Estrada-Gutierrez G., Zentella-Dehesa A., Maida-Claros R., Beltran-Montoya J., Vadillo-Ortega F. Placental blood leukocytes are functional and phenotypically different than peripheral leukocytes during human labor. *J. Reprod. Immunol.*, 2010, vol. 84, no. 1, pp. 100–110. doi: 10.1016/j.jri.2009.08.002
85. Viemann D., Dubbel G., Schleifenbaum S., Harms E., Sorg C., Roth J. Expression of Toll-like receptors in neonatal sepsis. *J. Pediatr. Res.*, 2005, vol. 58, no. 4, pp. 654–659. doi: 10.1203/01.pdr.0000180544.02537.fj
86. Von Bernuth H., Picard C., Puel A., Casanova J.-L. Experimental and natural infections in MyD88- and IRAK-4-deficient mice and humans. *Eur. J. Immunol.*, 2012, vol. 42, no. 12, pp. 3126–3135. doi: 10.1002/eji.201242683
87. Wang H., Ogawa M., Wood J.R., Bartolomei M.S., Sammel M.D., Kusanovic J.P., Walsh S.W., Romero R., Strauss J.F. Genetic and epigenetic mechanisms combine to control MMP1 expression and its association with preterm premature rupture of membranes. *Hum. Mol. Genet.*, 2008, vol. 17, no. 8, pp. 1087–1096. doi: 10.1093/hmg/ddm381
88. Weiss K., Christiaansen A.F., Fulton R.B., Meyerholz D.K., Varga S.M. Multiple CD4+ T cell subsets produce immunomodulatory IL-10 during respiratory syncytial virus infection. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, no. 6, pp. 3145–3154. doi: 10.4049/jimmunol.1100764
89. Wiechula B., Cholewa K., Ekiel A., Romanik M., Dolezych H., Martirosian G. HBD-1 and hBD-2 are expressed in cervico-vaginal lavage in female genital tract due to microbial infections. *Ginekol. Pol.*, 2010, vol. 81, no. 4, pp. 268–271.

90. Xu J., Yang Y., Sun J., Ding Y., Su L., Shao C., Jiang B. Expression of TLR and their association with cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells of children with acute rotavirus diarrhea. *J. Clin. Exp. Immunol.*, 2006, vol. 144, no. 3, pp. 376–381. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03079.x
91. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic. Res. Cardiol.*, 2008, vol. 103, no. 5, pp. 398–406. doi: 10.1007/s00395-008-0733-0
92. Zhang D.M., Li Y.W., Mao B.L., Qian G.S. Down-regulation of Toll-like receptor 4 is related to the tolerance to lipopolysaccharide in rat alveolar macrophages. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.*, 2003, vol. 26, no. 7, pp. 411–414.
93. Zhang J.P., Chen C., Yang Y. Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.*, 2007, vol. 45, no. 2, pp. 130–133.

Авторы:

Караулов А.В., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

Афанасьев С.С., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Алешкин В.А., д.б.н., профессор, директор ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Бондаренко Н.Л., к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

Воропаева Е.А., д.б.н., зам. директора ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Афанасьев М.С., д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

Несвижский Ю.В., д.м.н., профессор, декан медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

Борисова О.Ю., д.м.н., доцент, руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Алешкин А.В., д.б.н., MBA, руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Урбан Ю.Н., к.б.н., научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Борисова А.Б., младший научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия;

Воропаев А.Д., младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Authors:

Karaulov A.V., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Afanasiev S.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head Researcher, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Aleshkin V.A., PhD, MD (Biology), Professor, Director of the G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Bondarenko N.L., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Voropaeva E.A., PhD, MD (Biology), Deputy Director, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Afanasiev M.S., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Nesvizhsky Y.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Dean of the Faculty for Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Borisova O.Yu., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Diagnostic of Diphtheria and Pertussis Infections, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Aleshkin A.V., PhD, MD (Biology), MBA, Head of Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology for Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Urban Yu.N., PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Borisova A.B., Junior Researcher, Laboratory of Diagnostic of Diphtheria and Pertussis Infections, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Voropaev A.D., Junior Researcher, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation.