

Теоретична і експериментальна медицина

УДК: 616-01/09:616-091.811:618-019:618.12-022.2:618.12-007.274

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОЧЕТАННОГО ВЛИЯНИЯ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕЦЕПТОРОВ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ***Литвиненко М.В.****Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

В практике врачей множества специальностей повсеместно применяются иммуногистохимические методы исследования. Целью нашей работы стало определение сочетанного влияния злоупотребления алкоголем и ВИЧ-инфекции на иммуногистохимические показатели рецепторов маточной трубы. Нами был исследован секционный материал, полученный от 100 женщин репродуктивного возраста (от 20 до 40 лет). Полученный материал был разделен на 4 группы. Первую группу составил секционный материал 25 женщин, у которых была подтверждена ВИЧ-инфекция. Во вторую группу был включен секционный материал 25 женщин, страдавших хроническим алкоголизмом. Третью группу составил секционный материал 25 женщин, у которых ВИЧ-инфекция сочеталась с алкоголизмом. В четвертую (контрольную) группу вошел секционный материал 25 женщин без ВИЧ-инфекции и алкоголизма. Результат исследования показывает, что баланс между процессами апоптоза и антиапоптоза нарушен во всех трех исследуемых группах, при этом явления апоптоза преобладают в группе лиц, страдавших алкоголизмом. В то же время процессы антиапоптоза в наибольшей степени угнетены у ВИЧ-инфицированных женщин. Процессы стрессовой перестройки маточной трубы были максимально выражены в группе злоупотреблявших алкоголем женщин. Нами сделан вывод, что сочетанное влияние злоупотребления алкоголем и ВИЧ-инфекции приводит к значительному изменению иммуногистохимических показателей рецепторов ткани маточной трубы.

Ключевые слова: хронический алкоголизм, ВИЧ-инфекция, маточная труба.

Цитуйте на русском: Литвиненко МВ. Определение сочетанного влияния злоупотребления алкоголем и ВИЧ-инфекции на иммуногистохимические показатели рецепторов маточной трубы. Медицина сегодня и завтра. 2021;90(4):7с. In press. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.4.lyt>



Цитуйте українською: Литвиненко МВ. Визначення поєднаного впливу зловживання алкоголем та ВІЛ-інфекції на імуногістохімічні показники рецепторів маткової труби. Медицина сьогодні та завтра. 2021;90(4):7с. In press. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.4.lyt> [російською].

Cite in English: Lytvynenko MV. Determination of the combined influence of alcohol abuse and hiv infection on the immunohistochemical indicators of the uterine tube receptors. Medicine Today and Tomorrow. 2021;90(4):7p. In press. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.4.lyt> [in Russian].

ВИЧ-інфекція являється глобальною медичною проблемою на сьогоднішній день [1]. С одної сторони це можна пояснити ростиючою з кожним днем поширеністю даної патології [2], доволі тривалим бессимптомним періодом [3], з другою – тяжкістю і мультисистемністю ураження [4], викликаних як самою ВИЧ-інфекцією, так і раннім присоединенням оппортуністических інфекцій [5], посилюючих тяжкість патологічних процесів в органах і тканинах. Для діагностики цих уражень зазвичай використовують цілий комплекс діагностических процедур.

В останнє время в практиці лікарів мношества спеціальностей повсеместно використовуються імуногістохіміческіе методи дослідження, дозволяючіе отримати детальну інформацію о стані дослідюваних органів і тканин [6].

ВИЧ-інфекція оказує негативне вплив практически на все органи і тканини чловека, приводить до необратимим деструктивно-дегенеративним процесам в них [7]. Репродуктивна система являється одними з можливих входних воріт для ВИЧ-інфекції [8]. В зв'язі з цим вона являється однією з перших, реагуючих на введення вірусу. Степень вираженості цих змін може бути зв'язана з мношеством факторів, одним з яких являється наявність комбінованої патології і/або шкідливих звичок (куріння, вживання наркотических речовин, вживання алкоголю). В зв'язі з усіма вищеизложенними фактами **целью** нашої роботи стало визначення комбінованої впливу вживання алкоголю і ВИЧ-інфекції на імуногістохіміческіе показателі рецепторів маточної труби.

Матеріал і методи

Було досліджено секційний матеріал, котрий було обрано у 100 жінок репродуктивного віку (від 20 до 40 років). Першу групу склав секційний матеріал 25 жінок, у яких була підтверджена ВИЧ-інфекція. Во вторую групу було включено секційний матеріал 25 жінок, страждаючих хроніческим алкоголізмом. Основним маркером наявності хроніческого алкоголізму було наявність алкогольного циррозу печінки. Для оцінки комбінованої впливу ВИЧ-інфекції і хроніческого алкоголізму було обрано секційний матеріал у 25 ВИЧ-інфіцирваних жінок з супутюючими ознаками алкогольного циррозу печінки. Контрольну групу склав секційний матеріал, обраний у 25 жінок без ознак ВИЧ-інфекції, не страждаючих алкоголізмом.

Матеріал було фіксовано в 10 % забуференому нейтральному розчині формаліну, після чого вироблялась заливка парафіном. З підготовлених блоків було зроблено срезі товщиною 5×10^{-6} м. Срезі фарбувались гематоксилином і еозиним. Імуногістохіміческе дослідження (ІГХ) проводилось косвенною імунопероксидазною реакцією з моноклоналними антителами (mAb) до Ki-67 (компанія Thermo Scientific, США). Визуалізацію реакції проводили з допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo Scientific, США).

Позитивна експресія Ki67 була діагностирована по ядерній фарбуванні в проміжюточних і поверхнюсних клітинках. Фарбування Ki67 в базальних або парабазальних клітинках вважалась отрицательною. Підрахунок кількості дослідюваних структур вироблялась

на 1×10^{-6} м² площади ткани. Все исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, утверждены комиссией по этике Одесского национального медицинского университета (протокол 3 от 17 октября 2011 г.).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2010 и приложения Attestat 12.0.5. Оценку вероятности различия сравниваемых показателей проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Все значения были выражены как средние с учетом стандартной ошибки среднего. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенного исследования получены результаты иммуногистохимического определения рецепторов ткани маточной трубы в каждой группе пациентов. Результаты представлены в *таблице*.

рые могли бы быть маркером стрессовой перестройки тканей маточной трубы под влиянием данных неблагоприятных факторов. Интересно, что показатели активности данных антител существенно различаются в группе ВИЧ-инфицированных женщин, женщин, страдавших хроническим алкоголизмом и при комбинации этих факторов. Так, максимально выраженное повышение Hsp90 наблюдается в группе женщин, которые злоупотребляли алкоголем. Этот показатель составляет $2,51 \pm 0,14$ усл. ед. Довольно неожиданными являются данные о показателях Hsp90 в группе ВИЧ-инфицированных женщин и при комбинации ВИЧ-инфекции и алкоголизма. Показатель Hsp90 в этих группах составил $2,22 \pm 0,15$ и $2,33 \pm 0,18$, что на 11,55 % и на 7,17 % соответственно меньше, чем в группе женщин с хроническим алкоголизмом. Этот факт дает нам возможность предположить, что максимальный

Таблица. Результаты иммуногистохимического определения рецепторов ткани маточной трубы

Группа	Hsp70	Hsp90	Bcl2	BAX	p53
1 (ВИЧ), n=25	$2,55 \pm 0,12^*$	$2,22 \pm 0,15^*$	$0,37 \pm 0,11^*$	$2,14 \pm 0,33^*$	$1,32 \pm 0,11^*$
2 (алкоголизм), n=25	$2,67 \pm 0,15^*$	$2,51 \pm 0,14^*$	$0,44 \pm 0,13^*$	$2,21 \pm 0,48^*$	$1,12 \pm 0,20^*$
3 (ВИЧ и алкоголизм), n=25	$2,69 \pm 0,20^*$	$2,33 \pm 0,18^*$	$0,41 \pm 0,18^*$	$2,03 \pm 0,51^*$	$1,24 \pm 0,11^*$
4 (контрольная), n=25	$1,15 \pm 0,12$	$0,78 \pm 0,11$	$1,37 \pm 0,13$	$0,98 \pm 0,13$	$0,18 \pm 0,09$

Примечание: * – наличие достоверного отличия относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 1, изменения выявляются в каждой исследуемой группе по сравнению с контрольной. Это дает нам возможность предположить, что такие факторы как хроническая алкогольная интоксикация и/или ВИЧ-инфекция вызывают целый комплекс патологических изменений, кото-

вклад в развитие стрессовой перестройки тканей маточной трубы обусловлен именно хронической алкогольной интоксикацией. Данное предположение может быть подтверждено также результатами исследования активности Hsp70 [9]. Как видно из таблицы, максимальное значение данный показатель

имеет в группе лиц с сочетанной патологией (ВИЧ и алкоголизм) и составляет $2,69 \pm 0,20$ усл. ед., что всего на $0,02$ усл. ед. больше, чем в группе женщин, злоупотреблявших алкоголем и на $0,14$ усл. ед. больше, чем в группе ВИЧ-инфицированных женщин. Таким образом, можно предположить, что именно злоупотребление алкоголем оказывает максимально выраженное отрицательное влияние на структурно-функциональное состояние маточной трубы, запускает каскад патологических реакций, что и приводит к возникновению необратимых изменений в тканях. Особенно ярко описанные изменения выражены при сравнении с контрольной группой, где показатели Hsp70 и Hsp90 составляют $1,15 \pm 0,12$ и $0,78 \pm 0,11$ усл. ед. соответственно.

Анализ данных таблицы показывает: для лиц, страдавших алкоголизмом, характерны деструктивные изменения тканей маточной трубы, что может быть обусловлено достоверным повышением ВАХ при исследовании секционного материала, отобранного у женщин, злоупотреблявших алкоголем. Данный показатель при этом значительно (на $56,44\%$) превышает таковой в контрольной группе и составляет $2,21 \pm 0,48$ усл. ед. При этом он на 8% больше, чем в группе с сочетанием ВИЧ-инфекции и алкоголизма, и на $3,17\%$ превышает данное значение в группе ВИЧ-инфицированных женщин. Таким образом, злоупотребление алкоголем может быть также потенциально опасно в плане развития деструктивных изменений в тканях. Данное предположение согласовывается с выраженностью явлений антиапоптоза в каждой из исследуемых групп. Маркером процессов антиапоптоза служит активность Bcl2 [10]. Этот показатель является максимально выраженным в контрольной группе лиц. Уровень Bcl2 минимальный при иссле-

довании образцов ткани женщин, страдавших ВИЧ-инфекцией, где выявлено уменьшение активности Bcl2 больше, чем в 3 раза (с $1,37 \pm 0,13$ до $0,37 \pm 0,11$ усл. ед.) в исследуемых группах по сравнению с контрольной. При этом довольно низкие уровни Bcl2 выявлены и при исследовании секционного материала ВИЧ-инфицированных женщин в сочетании с хроническим алкоголизмом ($0,41 \pm 0,18$ усл. ед.), и при исследовании материала, отобранного в группе женщин, злоупотреблявших алкоголем ($0,44 \pm 0,13$ усл. ед.), что согласуется с данными, полученными на предыдущих этапах иммуногистохимического определения рецепторов. Проанализировав полученные результаты, можно предположить, что баланс между процессами апоптоза и антиапоптоза нарушен во всех трех исследуемых группах, при этом явления апоптоза преобладают в группе лиц, страдавших алкоголизмом. В то же время процессы антиапоптоза в наибольшей степени угнетены у ВИЧ-инфицированных женщин, что можно объяснить глубокими структурными и иммунными патологическими изменениями, вызванными внедрением ВИЧ-инфекции в организм человека.

Также в ходе выполнения работы были получены данные относительно белка p53, который, как известно, выполняет функцию транскрипционного фактора и регулирует клеточный цикл. Установлено, что во всех исследуемых группах происходит достоверное повышение данного показателя. Так, в группе ВИЧ-инфицированных женщин он максимальный и составляет $1,32 \pm 0,11$ усл. ед. Было установлено также увеличение активности p53 в группе женщин, страдавших алкоголизмом ($1,12 \pm 0,20$ усл. ед.), и в группе, где алкоголизм сочетался с ВИЧ-инфекцией ($1,24 \pm 0,11$ усл. ед.), по сравнению с контрольной группой ($0,18 \pm 0,09$ усл. ед.).

Как известно, белок р53 выполняет функцию транскрипционного фактора и регулирует клеточный цикл [11]. Таким образом, наличие ВИЧ-инфекции может стать пусковым моментом для возникновения целого ряда «поломок» в клеточном цикле и привести к возникновению тяжелых заболеваний (например, возникновению злокачественных новообразований) [12].

Полученные результаты работы могут быть применены при разработке программ автоматической обработки изображений, являющихся одним из вызовов современной патоморфологии [13]. При анализе результатов данной работы с ранее напечатанными результатами отмечается их логическая взаимосвязь [14; 15].

Таким образом, при выявлении у женщин ВИЧ-инфекции и/или хронического алкоголизма можно предположить у них развитие целого ряда патологических изменений. Такие паци-

ентки требуют особого внимания со стороны медицинского персонала в связи с потенциальными рисками возникновения у них деструктивных, дегенеративных процессов практически во всех органах и системах, в частности – репродуктивной. Можно предположить, что ВИЧ-инфекция и хронический алкоголизм усиливают пагубное влияние друг друга на организм женщины.

Выводы

В ходе выполнения работы определено, что сочетанное влияние злоупотребления алкоголем и ВИЧ-инфекции приводит к значительному изменению иммуногистохимических показателей рецепторов ткани маточной трубы с возможным развитием у данной когорты лиц выраженных деструктивных изменений органов и тканей, и с повышением риска возникновения злокачественных новообразований.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Koff WC. HIV vaccine development: challenges and opportunities towards solving the HIV vaccine-neutralizing antibody problem. *Vaccine*. 2012;30(29):4310-5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.11.014. PMID: 22100891.
2. Hamarsheh O. HIV/AIDS in Palestine: A growing concern. *Int J Infect Dis*. 2020;90:18-20. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.019. PMID: 31648004.
3. Tomar RH. Breaking the asymptomatic phase of HIV-1 infection. *J Clin Lab Anal*. 1994;8(2):116-9. DOI: 10.1002/jcla.1860080210. PMID: 7910637.
4. Feroze KB, Gulick PG. HIV Retinopathy. [Updated 2022 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470530>
5. Shenoy N, Ramapuram JT, Shenoy A, Ahmed J, Srikant N. Incidence of Opportunistic Infections among HIV-Positive Adults on Highly Active Antiretroviral Therapy in a Teaching Hospital, India: Prospective Study. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2017;16(3):309-11. DOI: 10.1177/2325957416686192. PMID: 28050923.
6. Duerr JS. Immunohistochemistry. *WormBook*. 2006:1-61. DOI: 10.1895/wormbook.1.105.1. PMID: 18050446.
7. Espert L, Denizot M, Grimaldi M, Robert-Hebmann V, Gay B, Varbanov M, et al. Autophagy and CD4+ T lymphocyte destruction by HIV-1. *Autophagy*. 2007;3(1):32-4. DOI: 10.4161/auto.3275. PMID: 17012832.

8. Petrova MI, van den Broek M, Balzarini J, Vanderleyden J, Lebeer S. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS Microbiol Rev.* 2013;37(5):762-92. DOI: 10.1111/1574-6976.12029. PMID: 23789590.
9. Wolf M, Marciniak J, Lossdorfer S, Kirschneck C, Brauner I, Gotz W, Jager A. Role of HSP70 protein in human periodontal ligament cell function and physiology. *Ann Anat.* 2019;221:76-83. DOI: 10.1016/j.aanat.2018.09.006. PMID: 30253189.
10. Hwang KT, Kim YA, Kim J, Oh HJ, Park JH, Choi IS, et al. Prognostic influences of BCL1 and BCL2 expression on disease-free survival in breast cancer. *Sci Rep.* 2021;11(1):11942. DOI: 10.1038/s41598-021-90506-x. PMID: 34099764.
11. Bakhshi S, Gupta A, Sharma MC, Khan SA, Rastogi S. Her-2/neu, p-53, and their coexpression in osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(4):245-51. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318197947e. PMID: 19346874.
12. Ferrari S, Bertoni F, Zanella L, Setola E, Bacchini P, Alberghini M, et al. Evaluation of P-glycoprotein, HER-2/ErbB-2, p53, and Bcl-2 in primary tumor and metachronous lung metastases in patients with high-grade osteosarcoma. *Cancer.* 2004;100(9):1936-42. DOI: 10.1002/cncr.20151. PMID: 15112275.
13. Gargin V, Radutny R, Titova G, Bibik D, Kirichenko A, Bazhenov O. Application of the computer vision system for evaluation of pathomorphological images. 2020 IEEE 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology, ELNANO 2020 – Proceedings. 2020:469-73. DOI: 10.1109/ELNANO50318.2020.9088898.
14. Lytvynenko M, Bondarenko A, Gargin V. The effect of alcohol on ovarian state in HIV-infected women. *Azerbaijan Med J.* 2021;(1):61-8. DOI: 10.34921/amj.2021.1.008.
15. Lytvynenko M, Shkolnikov V, Bocharova T, Sychova L, Gargin V. Peculiarities of proliferative activity of cervical squamous cancer in HIV infection. *Georgian Med News.* 2017;(270):10-5. PMID: 28972476.

Литвиненко М.В.

ВИЗНАЧЕННЯ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ ЗЛОВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЕМ І ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ НА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ РЕЦЕПТОРІВ МАТКОВОЇ ТРУБИ

У практиці лікарів безлічі спеціальностей повсюдно застосовуються імуногістохімічні методи дослідження. Метою нашої роботи стало визначення поєднаного впливу зловживання алкоголем та ВІЛ-інфекції на імуногістохімічні показники рецепторів маткової труби. Нами було досліджено секційний матеріал, отриманий від 100 жінок репродуктивного віку (від 20 до 40 років). Отримані матеріали було поділено на 4 групи. Першу групу склав секційний матеріал 25 жінок, у яких було підтверджено ВІЛ-інфекцію. До другої групи було включено секційний матеріал 25 жінок, які страждали на хронічний алкоголізм. Третю групу склав секційний матеріал 25 жінок, у яких ВІЛ-інфекція поєднувалася з алкоголізмом. До четвертої (контрольної) групи увійшов секційний матеріал 25 жінок без ВІЛ-інфекції та алкоголізму. Результат дослідження показує, що баланс між процесами апоптозу та антиапоптозу порушений у всіх трьох досліджуваних групах, при цьому явища апоптозу превалюють у групі осіб, які страждали на алкоголізм. У той же час процеси антиапоптозу найбільше пригнічені у ВІЛ-інфікованих жінок. Процеси стресової перебудови маткової труби були максимально виражені в групі жінок, які зловживали алкоголем. Нами зроблено висновок, що поєднаний вплив зловживання

алкоголем та ВІЛ-інфекції призводить до значної зміни імуногістохімічних показників рецепторів тканини маткової труби.

Ключові слова: *хронічний алкоголізм, ВІЛ-інфекція, маткова труба.*

Lytvynenko M.V.

DETERMINATION OF THE COMBINED INFLUENCE OF ALCOHOL ABUSE AND HIV INFECTION ON THE IMMUNOHISTOCHEMICAL INDICATORS OF THE UTERINE TUBE RECEPTORS

In the practice of doctors of many specialties, immunohistochemical research methods are widely used. The aim of our work was to determine the combined effect of alcohol abuse and HIV infection on the immunohistochemical parameters of fallopian tube receptors. We have studied sectional material obtained from 100 women of reproductive age (from 20 to 40 years). The received materials were divided into 4 groups. The first group consisted of sectional material of 25 women who had confirmed HIV infection. The second group included sectional material of 25 women suffering from chronic alcoholism. The third group consisted of a sectional material of 25 women in whom HIV infection was combined with alcoholism. The fourth (control) group included sectional material of 25 women without HIV infection and alcoholism. The result of the study shows that the balance between the processes of apoptosis and anti-apoptosis is disturbed in all three studied groups, while the phenomena of apoptosis prevail in the group of people suffering from alcoholism. At the same time, the processes of anti-apoptosis are most suppressed in HIV-infected women. The processes of stress restructuring of the fallopian tube were most pronounced in the group of women who abused alcohol. We concluded that the combined effect of alcohol abuse and HIV infection leads to a significant change in the immunohistochemical parameters of the fallopian tube tissue receptors.

Keywords: *chronic alcoholism, HIV infection, fallopian tube.*

Надійшла до редакції 29.10.2021

Відомості про автора

Литвиненко Маріанна Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 65000, м. Одеса, пров. Валіховський, буд. 2, ОНМедУ.

E-mail: lytvynenko_marianna@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9594-3412.