

УДК 618.146-022.7:578.827.11:612.017.1  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7382

©О. Л. Дола, В. П. Лакатош, В. В. Біла, М. І. Антонюк, П. В. Лакатош

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
Перинатальний центр м. Києва

## ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУННОГО СТАТУСУ В ЖІНОК ІЗ ЛАТЕНТНОЮ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ

**Мета дослідження** – аналіз змін показників, що характеризують стан імунітету, у жінок з генітальною латентною папіломавірусною інфекцією, часто поєднаною з урогенітальною інфекцією, на початку обстеження та через 6 місяців спостереження.

**Матеріали та методи.** Обстежено жінок репродуктивного віку (від 18 до 45 років, 1200 осіб), що звернулись до гінекологічних відділень Перинатального центру та клінічної лікарні № 18 м. Києва за період з 2011 до 2016 р. Контрольну групу склали 15 здорових жінок. Дослідження проведено за допомогою таких методів, як: цитологічний, кольпоскопічний, бактеріологічний, методу ПЛР, фенотипування лімфоцитів периферичної крові та статистичних методів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При обстеженні 1200 жінок у 210 (16,0 %) виявлена ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ) за відсутності клінічних та морфологічних ознак інфекції, що свідчило про латентну папіломавірусну інфекцію (ПВІ). З них у 84 – діагностована моноінфекція, у 126 – поєднана папіломавірусна та урогенітальна інфекції (УГІ). Інфікування ВПЛ і вірогідність подальшого розвитку захворювання (елімінація або персистенція вірусу) значною мірою визначається клітинними та гуморальними факторами імунітету. Для з'ясування ролі імунної системи людини при латентній ПВІ проведено фенотипування лімфоцитів периферичної крові з використанням моноклональних антитіл та визначення рівня імуноглобулінів (Ig) А, М, G за методом радіальної імунодифузії на початку обстеження і через 6 місяців. У 140 жінок встановлена транзиторна ПВІ, у 70 – персистуюча. У жінок з латентною ПВІ шийки матки виявлені деякі ознаки вторинної імунної недостатності, що виражалось у зниженні відсотка Т-лімфоцитів та Т-хелперів з одночасним підвищенням кількості цитотоксичних лімфоцитів та природних кілерів (NK) на тлі активації гуморальної ланки імунітету. Супутня УГІ статевих органів підтримувала, а іноді і посилювала виявлені особливості імунореактивності при ПВІ. У жінок з транзиторною ПВІ спостерігалась нормалізація показників клітинного та гуморального імунітету, а подальша персистенція ВПЛ у шийці матки призводила до більш суттєвого пригнічення реакцій не тільки клітинної, а й гуморальної ланок імунітету (зниження кількості NK та імунорегуляторного індексу, рівня IgA).

**Висновок.** Таким чином, у жінок з латентною ПВІ ШМ виявлялись деякі ознаки вторинної імунної недостатності, що виражалось у зниженні відсотка Т-лімфоцитів і Т-хелперів, з одночасним підвищенням кількості цитотоксичних лімфоцитів та природних кілерів на тлі активації гуморальної ланки імунітету.

**Ключові слова:** імунний статус; латентна папіломавірусна інфекція; фенотипування лімфоцитів.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ЛАТЕНТНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

**Цель исследования** – анализ изменений показателей, которые характеризуют состояние иммунитета, у женщин с генитальной латентной папилломавирусной инфекцией, которая часто сопряжена с урогенитальной инфекцией, в начале исследования и через 6 месяцев наблюдения.

**Материалы и методы.** Обследовано женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет, 1200 пациенток), которые обратились в гинекологические отделения Перинатального центра и клинической больницы № 18 г. Киева за период с 2011 по 2016 г. Контрольную группу составили 15 здоровых женщин. Исследование проведено с помощью таких методов, как: цитологический, кольпоскопический, бактериологический, метода ПЦР, фенотипирования лимфоцитов периферической крови и статистических методов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В процессе обследования 1200 женщин у 210 (16,0 %) было обнаружено ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) при отсутствии клинических и морфологических признаков инфекции, что свидетельствовало о латентной папилломавирусной инфекции (ПВИ). Из них у 84 – диагностирована моноинфекция, у 126 – сопряженная папилломавирусная и урогенитальная инфекция (УГИ). Инфицирование ВПЧ и вероятность дальнейшего развития болезни (элиминация или персистенция вируса) в значительной степени определяется клеточными и гуморальными факторами иммунитета. Для выяснения роли иммунной системы человека при латентной ПВИ проведено фенотипирование лимфоцитов периферической крови с использованием моноклональных антител и определение уровня иммуноглобулинов (Ig) А, М, G по методу радиальной иммунодифузии в начале исследования и через 6 месяцев. У 140 женщин выявлена транзиторная ПВИ, у 70 – персистирующая. У женщин с латентной ПВИ шейки матки обнаружены некоторые признаки вторичной иммунной недостаточности, что выражалось в снижении процента Т-лимфоцитов и Т-хелперов с одновременным повышением количества цитотоксических лимфоцитов и природных киллеров (NK) на фоне активации гуморального звена иммунитета. Сопутствующая УГИ половых органов поддерживала, а иногда и усиливала обнаруженные особенности иммунореактивности при ПВИ. У женщин с транзиторной ПВИ наблюдалась нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета, а дальнейшая персистенция ВПЧ в шейке матки приводила к более существенному угнетению реакций не только клеточного, но и гуморального звеньев иммунитета (снижения количества NK и иммунорегуляторного индекса, уровня IgA).

**Вывод.** Таким образом, у женщин с латентной ПВИ ШМ выявлялись некоторые симптомы вторичной иммунной недостаточности, что выражалось в снижении процента Т-лимфоцитов и Т-хелперов с одновременным увеличением количества цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров на фоне активации гуморального звена иммунитета.

**Ключевые слова:** иммунный статус; латентная папилломавирусная инфекция; фенотипирование лимфоцитов.

### DESCRIPTION OF IMMUNE STATUS IN WOMEN WITH LATENT PAPILLOMAVIRUS CERVICAL INFECTION

**The aim of the study** – analysis of indices change characterizing the state of immunity in women with genital latent papilloma-virus infection often combined with urogenital infection at the beginning of observation and in six months.

**Materials and Methods.** Women of reproductive age (from 18 to 45, 1200 patients), who addressed the gynecological departments of Perinatal Center and Clinical Hospital № 18 of Kyiv for the period from 2011 to 2016. The control group consisted of 15 healthy women. The study was conducted with the use of such methods as cytological, colposcopic, bacteriological PCR, phenotyping of peripheral blood lymphocytes and statistical methods.

**Results and Discussion.** Human DNA of papillomavirus (HPV) was detected in 210 (16.0 %) of 1200 women with no clinical or morphological signs of infection, and that was the evidence of the latent human papillomavirus infection (PVI). In 84 women of them mono-infection was diagnosed, and in 126 – combined HPV and urogenital infections (UGI) were detected. HPV infection and further disease development expectancy (elimination or persistence of the virus) is mainly dependent on cellular and humoral immunity factors. To evaluate the part of human immune system in latent PVI the phenotyping of peripheral blood lymphocytes using monoclonal antibodies and immunoglobulin (Ig) A, M, G rates assessment using radial immunodiffusion method at the onset and in 6 months were applied. In 140 women transient PVI and in 70 women persistent PVI were detected.

Some signs of secondary immune deficiency appeared in T-lymphocyte and T-helper rates depletion concurrently with the rise of cytotoxic lymphocytes and natural killers (NK) accounts with the background humoral immunity activation were detected in women with latent cervical PVI. Concurrent genital UGI supported and sometimes even increased those features of immunoreactivity in PVI. Normalization of cellular and humoral immunity parameters was observed in women with transient PVI, and further persistence of HPV in cervix uteri brought to more pronounced suppression of cellular and humoral immune system components reactions (depletion of NK rates and immunoregulatory index, IgA rates).

**Conclusions.** Thus, in women with latent cervical PVI we identified some signs of secondary immunodeficiency, manifested in the reduction of the percentage of T cells and T helper cells, while increasing the number of cytotoxic lymphocytes and natural killer cells against a background of activation of humoral immunity.

**Key words:** immune status; latent virus infection; lymphocyte phenotyping.

**ВСТУП.** На сьогодні ПВІ – одна з найбільш поширених інфекцій, що передаються статевим шляхом, яка досить широко поширена не тільки у пацієнок із захворюваннями шийки матки, але і серед жінок, які не мають змін цервікального епітелію. Тривале латентне існування вірусу папіломи людини (ВПЛ), при якому не спостерігається клінічних, цитологічних і кольпоскопічних змін у тканині шийки матки, розглядається як критерій багаторазово підвищеного ризику виникнення цервікальної патології [1]. Патогенез епітеліальних дисплазій шийки матки пов'язаний із порушенням роботи імунної системи, часто відсутністю компенсаторної запальної реакції, оскільки у ВПЛ відсутня фаза вірусемії, розмножується він у клітинах багат шарового плоского епітелію (кератиноцитах), а останні мають короткий термін життя, що позбавляє вірус від необхідності їх руйнування, тобто ВПЛ не володіє цитопатичними властивостями і тим самим усуває запуск запалення й імунної відповіді [9].

Проте присутність ВПЛ в організмі не завжди означає розвиток патологічного процесу. В багатьох випадках спостерігається елімінація патогену повністю. Інфікування ВПЛ і вірогідність подальшого розвитку захворювання (елімінація або персистенція ВПЛ) значною мірою визначається клітинними та гуморальними факторами імунітету, тому наявність дисбалансу в імунній системі обумовлює рецидиви ПВІ і персистенцію вірусу [6]. Ключову роль у персистенції ВПЛ відіграє інтеграція ДНК ВПЛ у геном клітини хазяїна [8].

Останнім часом були зроблені значні спроби для з'ясування ролі імунної системи людини при ПВІ. На користь значимості клітинного імунітету при ПВІ свідчать фактори маніфестації ПВІ зі зниженням імунітету і різним ступенем імуносупресії [4, 11], а ефективність гуморального імунної відповіді проти вірусіндукованих пухлинних антигенів залишається предметом дискусії, оскільки встановлена здатність деяких імуноглобулінів блокувати антигени на поверхні клітин, екрануючи їх від

розпізнання цитотоксичними лімфоцитами [2, 13]. Отже, вважають, що саме клітинний імунітет відіграє основну роль як у персистенції ВПЛ, так і в спонтанному регресі інфекції, що має місце в 90 % випадків і може настати через 6–8 місяців після початку захворювання.

Найчастіше папіломавірусна інфекція (ПВІ) перебігає в безсимптомній формі зазвичай на тлі різних гінекологічних захворювань, таких, як вульвовагініт, псевдоерозія шийки матки, ендцервіцит, у зв'язку зі спільністю шляхів передачі ПВІ і збудників інших уrogenітальних інфекцій (УГІ). У більшості випадків діагностується поєднання ПВІ з іншими інфекціями, що передаються статевим шляхом, – хламідіоз, генітальний герпес, трихомоноз. При цьому УГІ може оптимізувати умови для персистенції ВПЛ. Змішана інфекція важче піддається лікуванню, тому що в організмі розвиваються більш виражені і глибокі зміни, що з більшою ймовірністю призводить до розвитку дисплазії і раку шийки матки [5].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – аналіз змін показників, що характеризують стан імунітету, у жінок з генітальною латентною папіломавірусною інфекцією, часто поєднаною з уrogenітальною інфекцією, на початку обстеження та через 6 місяців спостереження.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 1200 жінок репродуктивного віку (від 18 до 45 років, середній вік  $28 \pm 0,6$  року), що звернулись до гінекологічних відділень Перинатального центру та клінічної лікарні № 18 м. Києва за період з 2011 до 2016 р. Усім пацієнткам було проведено комплексне обстеження, що включало цитологічний, кольпоскопічний, бактеріологічний методи дослідження та метод ПЛР. У 210 пацієнок була виявлена ДНК ВПЛ на шийці матки при відсутності клінічних та морфологічних ознак інфекції, що свідчило про латентну ПВІ. Із обстежених жінок у 84 – діагностована моноінфекція ВПЛ, у 126 – поєднана папіломавірусна та уrogenітальна інфекції (УГІ): у 22 (17,5 %) жінок виявлялась *M. hominis* та *genitalium*, 51 (40,5 %) – *Ureaplasma spp.*, 54 (2,8 %) – *Ureaplasma spp.*

+ *Mycoplasma spp.*, 9 (7,1 %) – *C.trachomatis*, 63 (50,0 %) – *Ureaplasma spp.*+ *Mycoplasma spp.* + *C.trachomatis*, 7 (5,5 %) – *Herpes simplex virus*, 5 (3,9 %) – *Cytomegalovirus*. Контрольну групу склали 15 здорових жінок. Жінки, в яких виявлена УГІ, отримували адекватну (згідно з виявленим збудником) терапію. Контрольне обстеження проведено через 6 місяців – у 140 жінок встановлена транзиторна ПВІ, у 70 – персистуюча.

Фенотипування лімфоцитів периферичної крові проводили методом проточної цитофлюориметрії з використанням моноклональних антитіл з антигенними детермінантами CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+ (Т-хелпери), CD8+ (Т-супресори/цитотоксичні Т-лімфоцити, ЦТЛ), CD3-/16+ (натуральні кілери), CD19+ (В-лімфоцити). У сироватці крові визначали рівень імуноглобулінів (Ig) А, М, G – за методом Mancini G. (1965). Статистична обробка одержаних результатів проводилася за стандартними методами варіаційної статистики з урахуванням розбіжностей за *t* критерієм Стюдента, що оцінювали за допомогою показника довірчої ймовірності (*p*), меншого за 0,05, за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003 for Windows та STATISTIKA 6.0 [7].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

При дослідженні стану клітинної ланки імунної системи встановлено, що у жінок з латентною інфекцією (основна група) відмічено незначне пониження процентного вмісту лімфоцитів з поверхневими маркерами CD3+ і CD4+ та зростання відносної кількості В-лімфоцитів (CD19+), природних кілерів (CD3-/16+) і цитотоксичних лімфоцитів (CD8+) щодо контрольних показників (табл. 1). Спостерігалось також достовірне зниження (в 1,28 раза) імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+.

При порівнянні показників клітинного імунітету пацієток з моноінфекцією ВПЛ та поєднаної ПВІ та УГІ статевих органів не виявлено достовірних відмінностей. Слід зазначити, що в групі жінок з моноінфекцією ВПЛ встановлено достовірне зниження відносно групи контролю відносної кількості ЦТЛ, що сприяло ще більшому пониженню (в 1,33 раза) співвідношення CD4+/CD8+. Зниження такого інтегрального показника свідчить про недостатність імунної відповіді.

Через 6 місяців у 140 (66,7 %) жінок ДНК ВПЛ не було виявлено і вони склали групу з транзиторною ПВІ. В цю групу увійшли 67 (47,8 %) жінок з моноінфекцією ВПЛ і 73 (52,2 %) із числа пацієток, які мали супутню УГІ. Інші 70 (43,3 %) жінок були об'єднані в групу з персистуючою ПВІ, оскільки в їх репродуктивному тракті ВПЛ зберігався, мікст-інфекція, за попередніми даними, була зареєстрована у 53 (75,7 %) жінок. Популяційний склад лімфоцитів крові у жінок з транзиторною ПВІ наблизився до контрольних величин. У групі пацієток з персистуючою ПВІ відносна кількість CD8+ зростала відносно норми і статистична різниця досягла достовірної величини, а відсоток CD16+ ще більше знизився. Відмічено незначне підвищення природних кілерів, що є важливим моментом для руйнування вірусінфікованих клітин і в той же час може слугувати контролем перебігу інфекційного процесу, викликаного не тільки вірусами, а й іншими збудниками. Природні кілери (CD3-/16+, NK) є важливим компонентом вродженого імунітету, беруть участь в імунологічному контролі при злоякісних новоутвореннях, а також у противірусному захисті [14]. NK-клітини посилюють продукцію фактора некрозу пухлини  $\alpha$  та інтерферону  $\gamma$ . Цікаво відзначити, що NK-клітини мають більш високу цитотоксичну активність і продукцію цитокінів при наявності ВПЛ. Стимуляція NK-клітин пов'язана з введенням ПВЛ у ці клітини за допомогою макропіноцитозу. CD16-клітини необхідні для ВПЛ-інтерналізації, а також для дегрануляції і цитокінової продукції. Таким чином, протективна роль NK-клітин обумовлена взаємодією з ВПЛ і здатністю брати участь в імунній реакції проти ВПЛ-індукованих уражень [10]. Тому зниження кількості NK-клітин у жінок з персистуючою ПВІ може сприяти затяжному перебігу і ускладненню захворювання.

Аналіз показників гуморальної ланки імунної системи в основній групі жінок з латентною ПВІ шийки матки встановив незначні коливання порівняно з групою контролю, але в межах фізіологічної норми. Достовірні відмінності від контрольних величин виявлені при моноінфекції ВПЛ – зниження рівня IgA і зростання рівня IgM у пацієток з мікст-інфекцією. Підвищення у жінок з

Таблиця 1. Показники клітинного та гуморального імунітету в жінок із латентною ПВІ ШМ (з моно- та мікст-інфекцією і в динаміці спостереження)

Показники	Контрольна група (n=15)	Основна група (жінки з латентною ПВІ) (n=210)				
		початок обстеження			через 6 міс.	
		основна група (n=210)	основна група (моноінфекція) (n=84)	основна група (мікст-інфекція) (n=126)	транзиторна ПВІ (n=140)	персистуюча ПВІ (n=70)
CD3+, %	67,3±2,0	64,4±2,1	62,8±2,4	63,8±1,4	66,1±1,7	63,3±2,4
CD4+, %	39,8±2,3	35,6±2,0	36,5±2,2	35,0±2,2	40,6±1,9	36,6±2,5
CD8+, %	27,2±2,1	31,3±1,8	33,2±2,0 *	30,0±2,3	29,6±1,6	32,8±1,3*
CD3-/16+, %	8,8±0,8	10,9±0,9	11,6±0,7	10,8±1,1	8,5±1,2	6,7±0,9♦
CD19+, %	8,7±0,9	10,7±1,0	10,6±1,3	10,8±1,2	8,6±1,0	10,8±1,2
CD4+/CD8+	1,46±0,12	1,14±0,08 *	1,10±0,11*	1,17±0,07*	1,37±0,15	1,11±0,06 *
IgG, г/л	10,3±0,6	11,1±0,9	9,2±0,7	12,4±1,1•	9,6±1,3	10,5±1,7
IgA, г/л	1,93±0,12	1,90±0,18	1,52±0,13 *	2,16±0,27•	2,18±0,31	1,34±0,07♦▼
IgM, г/л	1,21±0,21	1,66±0,18	1,20±0,12	1,97±0,30 *•	1,19±0,15♦	1,28±0,09

Примітка. Достовірні відмінності відносно ( $p < 0,05$ ) групи контролю (\*), жінок з моноінфекцією ВПЛ (•), жінок з транзиторною ПВІ (▼), ♦ – відносно даних основної групи (початок обстеження).

поєднаною ВПЛ та УГІ вмісту імуноглобулінів всіх класів відносно контролю призвело до того, що між групами була зареєстрована достовірна різниця між показниками і пов'язано, ймовірно, із стимуляцією функції В-лімфоцитів бактеріальними та іншими збудниками. Через 6 місяців дослідження щодо вмісту імуноглобулінів виявило нормалізацію показників у жінок з транзиторною ПВІ (зниження IgM і підвищення IgA), в той же час у жінок, у статевих шляхах яких був знов виявлений ВПЛ, відмічено подальше зниження рівня IgA.

**ВИСНОВКИ.** 1. Таким чином, у жінок з латентною ПВІ ШМ виявлялись деякі ознаки вторинної імунної недостатності, що виражалось у зниженні відсотка Т-лімфоцитів та Т-хелперів, з одночасним підвищенням кількості цитотоксичних лімфоцитів та природних кілерів на тлі активації гуморальної ланки імунітету.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белокрыницкая Т. Е. Типирование вирусов папиллом при заболеваниях шейки матки / Т. Е. Белокрыницкая, Ю. Н. Пономарева, Е. Н. Бунина // Вестник НГУ. – 2005. – Т. 3, вып. 2. – С. 10–13.
2. Гуморальный иммунный ответ у пациенток с цервикальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска / Л. Ф. Телешева, О. С. Абрамовских, И. Ю. Орнер, И. Л. Батурина // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. XXVIII, № 5. – С. 57–61.
3. Кайдашев І. П. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / І. П. Кайдашев. – Полтава : Полімет, 2003. – 320 с.
4. Ковчур П. И. Изменения параметров клеточного иммунитета у пациентов с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки до и после лечения / П. И. Ковчур, Е. В. Бахидзе, А. В. Ястребова // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 173–180.
5. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией / О. С. Абрамовских, К. А. Алехина, А. Ю. Савочкина, К. Е. Пряхина // Вестник Челябинского гос. ун-та. – 2013. – № 7. – С. 46–47.
6. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий / Г. Т. Сухих, Н. К. Матвеева, И. А. Аполихина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 35–37.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ

### REFERENCES

1. Belokrinitskaya, T.E., Ponomareva, U.N., & Bunina, E.N. (2005). Tipirovanie virusov papilom pri zabolevaniyah sheyki matki [Typing of papilloma viruses in cervical diseases]. *Vestnik NGU – Journal of NSU*, 2, 10-13 [in Russian].
2. Telesheva, L.F., Abramovskikh, O.S., Orner, I.U., & Baturina, I.L. (2011). Gumorálny imunnyy otvet u patsyentok iz tservikalnymi neoplaziyami, assotsirovaniymi s virusom papillomy cheloveka vysokogo kancerogennoho riska. [Humoral immune response in patients with cervical neoplasias associated with human papillomavirus with high carcinogenic

2. Супутня урогенітальна інфекція статевих органів підтримувала, а іноді і посилювала виявлені особливості імунореактивності при ПВІ.

3. У жінок з транзиторною ПВІ ШМ спостерігалось нормалізація показників клітинного та гуморального імунітету, а подальша персистенція ВПЛ у геніталіях призводила до більш суттєвого пригнічення реакцій не тільки клітинної, а й гуморальної ланок імунітету (зниження кількості NK та імунорегуляторного індексу, рівня IgA).

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальше дослідження дозволить обґрунтувати необхідність проведення вакцинації жінкам із персистуючою папіломавірусною інфекцією шийки матки, а також розробки алгоритму тактики ведення жінок із латентним перебігом папіломавірусної інфекції шийки матки.

STATISTIKA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

8. Association of oncogenic human papillomavirus DNA with high gradecervical intraepithelial neoplasia: role of cigarette smoking / S. F. M. Derchain, C. M. Roteli-Martins, K. J. Syrjanen // *Sex. Transmit. Infect.* – 1999. – Vol. 75, № 6. – P. 406–409.

9. Fausch S. C. Human papillomavirus virus-like particles do not activate Langerhans cells: a possible immune escape mechanism used by human papillomaviruses / S. C. Fausch // *J. Immunology.* – 2002. – Vol. 169. – P. 3242–3249.

10. Renoux V. M. Human papillomavirus entry into NK cells requires CD16 expression and triggers cytotoxic activity and cytokine secretion / V. M. Renoux, B. I. Langers // *Eur. J. of Immunology.* – 2011. – Vol. 41 (11). – P. 3240–3252.

11. Palefski J. M. Anal squamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection / J. M. Palefski // *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.* – 1999. – Vol. 21 (Suppl.). – P. 42–48.

12. Park B. H. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils: a diagnostic aid / B. H. Park, S. M. Fikring, E. M. Smithwick // *Lancet.* – 1968. – № 2. – P. 532–534.

13. The collaboration of both humoral and cellular HER-2/neu targeted immune responses is required for the complete eradication of HER-2/neu-expressing tumors / R. T. Reilly, J. P. Machiels, L. A. Emens [et al.] // *Cancer Research.* – 2001. – Vol. 61. – № 2. – P. 880–883.

14. Waldhau A. NK cells and cancer immunosurveillance / A. Waldhau, A. Steinie // *Ontogeny.* – 2008. – Vol. 27 (45). – P. 5932–5943.

risk]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal – Perm Medical Journal*, 5, 57-61 [in Russian].

3. Kaidashev, I.P. (2003). *Metody klinichnykh ta eksperymentalnykh doslidzhen v medytsyni [Methodology of clinical and experimental studies in medicine]*. Poltava: Polymet [in Ukrainian].

4. Kovchur, P.I., Bakhidze, E.V., & Yastrebova, A.V. (2014). *Izmeneniya parametrov kletochnoho immuniteta u patsyentov s preinvazivnym i mikroinvazivnym rakom sheyki matki do i posle lecheniya [Changes in the parameters of cellular immunity in*

patients with preinvasive and microinvasive cervical cancer before and after treatment]. *Infektsiia i immunitet – Infection and Immunity*, 2, 173-180 [in Russian].

5. Abramovskikh, O.S., Alekhina, K.A., Savochkina, A.Yu., & Pryakhina, K.E. (2013). Mikrobnyi peizazh reprodktivnogo trakta zhenshchyn s pappylomavirusnoi infektsiei [Microbial picture of the reproductive tract of women with papillomavirus infection]. *Vestnik Cheliabinskogo Gos. Un-ta – Journal of the Chelyabinsk State University*, 7, 46-47 [in Russian].

6. Sukhikh, G.T., Matveeva, N.K., Apolikhina, I.A., Veryasov, V.N., Kujavskaya D.V., & Vanko L.V. (2000). Pokazateli immuniteta u bolnykh pappylomavirusnoi infektsiei genyitaliy [Immunity indices in patients with papillomavirus infection of genitals]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 2, 35-37 [in Russian].

7. Rebrova, O.Yu. (2002). Statisticheskii analiz meditsynskikh danykh: primeneniya paketa prikladnykh program STATISTIKA [Statistical analysis of medical data: application of a package of applied programs STATISTIKA]. Moscow: Media Sphere [in Russian].

8. Derchain, S.F.M., Roteli-Martins, C.M., & Syrjanen, K.J. (1999). Association of oncogenic human papillomavirus DNA

with high grade cervical intraepithelial neoplasia: role of cigarette smoking. *Sex. Transm. Infect.*, 6, 406-409.

9. Fausch, S.C. (2002). Human papillomavirus virus-like particles do not activate Langerhans cells: a possible immune escape mechanism used by human papillomaviruses. *J. Immunology*, 169, 3242-3249.

10. Renoux, V.M., & Langers, B.I. (2011). Human papillomavirus entry into NK cells requires CD16 expression and triggers cytotoxic activity and cytokine secretion. *Eur. J. of Immunology*, 41 (11), 3240-3252.

11. Palefski, J.M. (1999). Anal squamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection. *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.*, 21, 42-48.

12. Park, B.H., Fikring, S.M., & Smithwick, E.M. (1968). Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils: a diagnostic aid. *Lancet*, 2, 532-534.

13. Reilly, R.T., Machiels, J.P., & Emens, L.A. (2001). The collaboration of both humoral and cellular HER-2/neu targeted immune responses is required for the complete eradication of HER-2/neu-expressing tumors. *Cancer Research*, 61, 880-883.

14. Waldhau, A., & Steinie, A. (2008). NK cells and cancer immunosurveillance. *Ontogeny*, 27 (45), 5932-5943.

Отримано 10.01.17