

УДК 618.146.578.245.4

*Т.А. Невежкина¹, Е.В. Маркелова¹, С.В. Кныш¹, М.С. Тулупова²,
Л.С. Матюшкина¹*

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Российская Федерация;

² ООО «Парацельс», г. Владивосток, Российская Федерация

Резюме. Группа папилломавирусов является одной из наиболее распространенных вирусных инфекций среди заболеваний, передающихся половым путем, у молодого населения. Длительный вялотекущий воспалительный процесс значительно ухудшает адекватную прегравидарную подготовку. Наряду с папилломавирусной инфекцией наиболее частыми ассоциациями выступают герпесвирусная и хламидийная инфекции. Многие авторы считают, что при ПВИ выявляется дисрегуляция про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. В настоящее время не существует единых стандартов ведения и лечения женщин с папилломавирусной инфекцией без выраженных клинических проявлений для предупреждения морфофункциональных нарушений мочеполовой системы, ведущих к репродуктивным нарушениям. Но большинство авторов считают, что применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов является основным методом терапии против размножения патогенов в организме. **Цель исследования.** Сравнить изменения уровня ИЛ-17, ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40, ИЛ-13 и ТФР-β1 в сыворотке крови у женщин с папилломавирусной инфекцией до и после терапии Inosine pranobex (IP) и Solanum tuberosum (ST). **Материалы и методы:** проведено обследование 137 пациенток с папилломавирусной инфекцией, получавших терапию препаратами с действующим веществом Inosine pranobex и Solanum tuberosum. Определение уровней ИЛ-17, ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40, ИЛ-13, ТФР-β1 в сыворотке крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (США). **Результаты.** Изменения про- и противовоспалительных цитокинов до терапии: снижение — ИЛ-12 p70, p40, повышение — ИЛ-13, ИЛ-17 и ТФР-β1. После терапии в группе пациенток исключительно с ПВИ инфекцией при применении препарата синтетического происхождения IP выявлены следующие изменения: повысились уровни ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40 и снижение ИЛ-13 и ТФР-β1, в то время как при терапии ST: повышение ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40 и снижение ИЛ-13 и ТФР-β1. При терапии IP у пациенток с ПВИ + ГВИ зарегистрировано повышение ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40 и снижение ИЛ-13, в то время как ТФР-β1 не изменялся, а при терапии ST также увеличились ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40 и снизился ИЛ-13, ТФР-β1 остался без изменений. В группе женщин с ПВИ + хламидийная инфекция показано повышение ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40 и снижение ИЛ-13 и ТФР-β1 при терапии IP и повышение ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40 и снижение ИЛ-13 и ТФР-β1 при терапии ST. Во всех группах пациенток ИЛ-17 оставался высоким после терапии без статистически значимой разницы между подгруппами. В группах пациенток, получавших лечение IP, регистрировалось преимущественная нормализация степени иммунных нарушений.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цитокины, противовирусная терапия

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Невежкина Татьяна Андреевна

tanya.ru9292@mail.ru

Дата поступления 14.05.2022 г.

Образец цитирования:

Невежкина Т.А., Маркелова Е.В., Кныш С.В., Тулупова М.С., Матюшкина Л.С. Изменение уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у женщин с папилломавирусной инфекцией до и после терапии. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №3, с. 241–253, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-241-253

Группа папилломавирусов является одной из наиболее распространенных вирусных инфекций среди заболеваний, передающихся половым путем, у молодого населения [1]. Длительный, вялотекущий воспалительный процесс значительно ухудшает адекватную прегравидарную подготовку. Однако, если беременность и наступает, возникает ряд акушерских и перинатальных проблем: бесплодие, невынашивание беременности, нарушения развития плода, преждевременные роды и др. [25].

Наряду с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) наиболее частыми ассоциациями выступают герпесвирусная (ГВИ) и хламидийная инфекции, что не только усугубляет нарушение репродуктивного потенциала женщины, но и повышает вероятность онкогенеза [13]. Вирус простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ1/2) имеет способность поражать эндометрий, что на фоне уже имеющийся ПВИ инфекции может препятствовать имплантации плодного яйца в полости матки [3]. Также выдвигалась гипотеза о стимуляции ПВИ герпетической инфекцией, способствующей интеграции генома вируса папилломы человека (ВПЧ) в клетку хозяина [9, 3, 16, 17]. Особенностью хламидийной инфекции является бессимптомное продуктивное воспаление с поражением эпителиальной оболочки органов малого таза, что приводит к спаечному процессу, в том числе и маточных труб, способствуя развитию бесплодия по трубному фактору [14]. В исследовании S. Bellaminutti et al. (2014) было показано, что наиболее часто хламидийная инфекция выявляется у пациенток молодого возраста до 25 лет в моноварианте (22%), а при ассоциации с ПВИ показатель достигал 45,8% [24]. Также эти данные подтвердили D. Panatto et al. (2015), которые отметили частое сочетание хламидий и ВПЧ в более молодом возрасте: если в целом в популяции указанная комбинация была обнаружена у 57% пациенток, то среди женщин до 25 лет — у 69,7% [21].

Многие авторы считают, что при ПВИ выявляется дисрегуляция про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови [11, 15]. При рецидивирующем течении ПВИ обнаружено повышение ИЛ-10, ИЛ-13 и протеина, вызывающего деградацию межклеточного матрикса с превалированием смешанного (Т1/Т2) типа иммунного ответа. При нерезидивирующем течении выявлен Т1 тип иммунного ответа [7]. В 2019 году Т.В. Poston et al. определили, что CXCL10, TNF- α и ИЛ-17A относятся к цитокинам, связанным с повышенными шансами инфицирования эндометрия при хламидийной инфекции. Было продемонстрировано, что передача сигналов ИФН I типа у мышей стимулирует продукцию CXCL10, продлевая хламидийную инфекцию, что способствует патологии фаллопиевых труб [20, 23].

В настоящее время не существует единых стандартов ведения и лечения женщин с ПВИ без выраженных клинических проявлений для предупреждения морфофункциональных нарушений мочеполовой системы, ведущих к репродуктивным нарушениям. Но большинство авторов считают, что применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов является основным методом терапии против размножения патогенов в организме [2, 6].

Дальнейшие исследования иммунологических нарушений при папилломавирусной инфекции позволяют расширить представления об иммунопатогенезе болезни и оценить механизмы эффективности терапии.

Цель работы

Сравнить изменения уровня ИЛ-17, ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40, ИЛ-13 и ТФР- β 1 в сыворотке крови у женщин с папилломавирусной инфекцией до и после терапии Inosine pranobex и Solanum tuberosum.

Используемые методы

В исследование были включены 137 человек, разделенных на основную группу — 107 женщин и группу контроля — 30 практически здоровых женщин.

На первом этапе исследования основная группа была разделена на 3 группы в зависимости от

этиологии — I группа с ПВИ, II группа — ассоциация ПВИ и ГВИ и III группа — ассоциация ПВИ и хламидийная инфекции. На втором этапе исследования 3 группы, методом случайной выборки, были разделены на подгруппы — I подгруппа (А) женщин получала терапию препаратом с действующим веществом Inosine pranobex (IP), II подгруппа (В) - действующим веществом Solanum tuberosum (ST) и основную терапию у II и III группы пациенток — при ГВИ в сочетании с Валацикловиром и в группе с хламидийной инфекцией — Доксициклин. Исследование было проведено дважды. Исходно — до терапии и через 1 месяц после терапии. Определение уровней ИЛ-17, ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40, ИЛ-13, ТФР-β1 в сыворотке крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Учет результатов осуществлен с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества цитокина проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пг/мл и нг/мл. Степень иммунных нарушений (СИН) рассчитывалась по А.М. Земсков с соавт. (1994 г.) [4, 8].

Анализ полученных результатов проводился при помощи программы SPSS v.22. методом вариационной статистики с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Количественные признаки, не имеющие нормального распределения, оценивались с помощью непараметрических методов и представлены в виде медианы (Me) нижнего и верхнего квартиля (Q25% Q75%). Статистически достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Основные результаты

При анализе уровня исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациенток до и через 1 месяц после терапии продемонстрированы закономерности и различия (таблица 1).

Было установлено разнонаправленное изменение про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток в исследуемых группах до лечения. Уровень ИЛ-17А был повышен в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$) у пациенток всех основных групп. При этом не установлено статистически значимой разницы в его содержании в сыворотке крови между группами.

В основных группах женщин было выявлено снижение ИЛ 12 субтипа p70 при дефиците ИЛ 12 p40 в сравнении с группой контроля. При этом у пациенток II группы (с ПВИ и ГВИ) определен дефицит ИЛ-12 p70 ($p < 0,01$) как в сравнении с группой контроля, так и с группами с бактериальной инфекцией ($p_{2,3} = 0,003$) и моноинфекцией ($p_{1,2} = 0,002$). ИЛ-12 p40 во II группе также был наиболее низким как по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$), так и к группам с хламидийной инфекцией ($p_{2,3} = 0,002$) и I группе ($p_{1,2} = 0,004$).

Значения ИЛ-13 были повышены в сыворотке крови во всех группах пациенток в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$ — $0,01$). Наиболее высокие показатели зарегистрированы в группе с вирусной и бактериальной ассоциацией в сравнении с I ($p_{1,3} = 0,002$) и II ($p_{2,3} = 0,003$) группами пациенток. Межгрупповых различий между I и II группами выявлено не было.

ТФР-β1 был повышен в 1,5–2 раза в сыворотке крови у женщин во всех основных исследуемых группах в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$).

При анализе про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток через 1 месяц после терапии продемонстрирован ряд изменений. В группе I, в обеих подгруппах, в целом выявлена тенденция к восстановлению, однако без достижения контрольных значений. При терапии IP (подгруппа IA) было определено увеличение уровней ИЛ-12 p70 в среднем в 2 раза, ИЛ-12 p40 — в 2,5 раза и снижение показателей ИЛ-13 и ТФР-β1 — в 1,5 раза относительно значений до терапии. У пациенток подгруппы IB отмечалась аналогичная тенденция, однако более выраженная и отличающаяся от подгруппы IA по значениям субтипов ИЛ-12: ИЛ-12 p70 — в 5 раз, ИЛ-12 p40 — в 3 раза. ИЛ-13 и ТФР-β1 в среднем стали ниже в сравнении со значениями до терапии в 1,5 раза, в той же мере и без достоверных отличий от результатов подгруппы IA. Контрольные значения ИЛ-12 p40, ИЛ-13, ТФР-β1 не были достигнуты в обеих подгруппах, значения ИЛ-12 p70 стали достоверно выше, как в подгруппе IA, так и в подгруппе IB по сравнению с референсными величинами.

Таблица 1

Сравнительные результаты динамики показателей цитокинового профиля сыворотки крови до и после терапии пациенток разных групп

Table 1

Comparative results of the dynamics of the cytokine profile of blood serum before and after therapy in patients of different groups

Показатели (Me; Q25; Q75)	Группа контроля (n=30)	Группа I ВПЧ (n=21) 1	Группа II ВПГ + ВПЧ (n=47) 2	Группа III ВПЧ + хлам (n=39) 3	Уровни достоверности (p)
ИЛ-17 До терапии пг/мл	2,8 (0,5-6,3)	7,39* (6,29-7,82) p _{до-IA} =0,071 p _{до-IB} =0,067	7,04 * (5,48-7,63) p _{до-IIA} =0,091 p _{до-IIБ} =0,066	8,91* (7,04-10,14) p _{до-IIIA} =0,12 p _{до-IIIB} =0,24	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
Inosine pranobex (A)		7,85* (7,15-8,54) p _{IA-IB} =0,128	5,56* (5,06-6,6) p _{IIA-IIБ} =0,085	9,24* (6,82-13,42) p _{IIIA-IIIB} =0,65	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ <0,05
Solanum tuberosum (B)		6,11* (6,01-6,87)	6,93* (5,99-8,86)	7,82* (6,55-9,10)	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
ИЛ-12 p70 До терапии пг/мл	6,85 (2,86-20,59)	4,18* (3,27-11,56) p _{до-IA} =0,045 p _{до-IB} <0,001	1,03** (0,11-8,96) p _{до-IIA} =0,006 p _{до-IIБ} <0,001	3,27* (1,94-3,43) p _{до-IIIA} =0,008 p _{до-IIIB} <0,001	p ₁₋₂ =0,002 p ₂₋₃ =0,048 p ₁₋₃ >0,05
Inosine pranobex (A)		9,18* (8,36-20,01) p _{IA-IB} =0,021	14,36* (12,39-18,85) p _{IIA-IIБ} <0,001	10,72* (8,67-18,43) p _{IIIA-IIIB} <0,001	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
Solanum tuberosum (B)		24,45** (10,66-28,10)	34,61** (11,79-37,45)	32,77** (19,15-36,4)	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
ИЛ-12 p40 До терапии пг/мл	106,0 (69,2-151,0)	12,92** (1,28-30,76) p _{до-IA} =0,036 p _{до-IB} =0,007	0,36*** (0,29-11,96) p _{до-IIA} =0,008 p _{до-IIБ} =0,007	9,60*** (1,28-12,92) p _{до-IIIA} =0,025 p _{до-IIIB} =0,045	p ₁₋₂ <0,01 p ₂₋₃ =0,002 p ₁₋₃ =0,004
Inosine pranobex (A)		33,26** (26,43-40,12) p _{IA-IB} =0,038	27,93** (18,71-34,97) p _{IIA-IIБ} =0,027	14,22*** (1,04-16,40) p _{IIIA-IIIB} =0,028	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ <0,01 p ₁₋₃ <0,01
Solanum tuberosum (B)		50,10** (32,12-61,13)	22,68** (11,63-36,04)	12,43*** (1,41-13,45)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
ИЛ -13 До терапии пг/мл	39,61(11,36-72,45)	76,28* (50,4-77,55) p _{до-IA} =0,047 p _{до-IB} =0,028	73,17* (69,02-76,28) p _{до-IIA} =0,006 p _{до-IIБ} =0,031	90,82** (69,02-141,83) p _{до-IIIA} =0,007 p _{до-IIIB} =0,002	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ =0,003 p ₁₋₃ =0,002
Inosine pranobex (A)		48,45* (39,30-56,80) p _{IA-IB} =0,45	48,85* (43,31-54,53) p _{IIA-IIБ} =0,33	46,21* (40,83-76,70) p _{IIIA-IIIB} =0,017	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
Solanum tuberosum (B)		48,62* (29,11-56,11)	53,45* (45,61-61,45)	71,8** (48,44-75,21)	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₁₋₃ <0,05

Показатели (Ме; Q25; Q75)	Группа контроля (n=30)	Группа I ВПЧ (n=21) 1	Группа II ВПГ + ВПЧ (n=47) 2	Группа III ВПЧ + хлам (n=39) 3	Уровни достоверности (p)
ТФР-β1 До терапии нг/мл	16,5 (10,7-20,8)	32,65** (31,65-33,47) p _{до-IA} =0,033 p _{до-IB} =0,042	24,21** (23,61-25,65) p _{до-IIA} =0,08 p _{до-IIB} =0,12	32,62** (32,61-33,47) p _{до-IIIA} =0,007 p _{до-IIIB} =0,024	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
Inosine pranobex (A)		20,43* (16,75-24,1) p _{IA-IB} =0,064	20,11** (17,10-23,11) p _{IIA-IIB} =0,072	18,41 (16,12-24,62) p _{IIIA-IIIB} =0,022	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05
Solanum tuberosum (B)		20,41* (19,35-35,10)	24,10** (13,13-43,40)	23,55** (20,70-26,40)	p ₁₋₂ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₃ >0,05

1. Статистическая достоверность различий с группой контроля: p<0,05 — *; p<0,01 — **; p<0,001 — ***;

2. Статистическая достоверность между группами:

p₁₋₂ — I и II группы — с ВПЧ и ВПЧ + ВПГ;

p₂₋₃ — II и III группы — с ВПЧ + ВПГ и ВПЧ + хламидии;

p₁₋₃ — III и I группа — с ВПЧ + хламидии и ВПЧ;

3. Статистическая достоверность между подгруппами:

R_{до-IA} — До терапии и I подгруппа с Inosine pranobex (IA) — с ПВИ;

R_{до-IB} — До терапии и II подгруппа с Solanum tuberosum (IB) — с ПВИ;

R_{IA-IB} — IA и IB подгруппы — с ПВИ;

R_{до-IIA} — До терапии и I подгруппа с Inosine pranobex (IIA) — с ПВИ+ГВИ;

R_{до-IIB} — До терапии и II подгруппа с Solanum tuberosum (IIB) — с ПВИ;

R_{IIA-IIB} — IIA и IIB подгруппы — с ПВИ+ГВИ;

R_{до-IIIA} — До терапии и III подгруппа с Inosine pranobex (IIIA) — с ПВИ+хламидийная инфекция;

R_{до-IIIB} — До терапии и III подгруппа с Solanum tuberosum (IIIB) — с ПВИ+хламидийная инфекция;

R_{IIIA-IIIB} — IIIA и IIIB подгруппы — с ПВИ+хламидийная инфекция.

1. Statistical significance of differences with the control group: p<0.05 — *; p<0.01 — **; p<0.001 — ***;

2. Statistical significance between groups:

p₁₋₂ — groups I and II — with HPV and HPV + HSV;

p₂₋₃ — groups II and III — with HPV + HSV and HPV + chlamydia;

p₁₋₃ — group III and I — with HPV + chlamydia and HPV;

3. Statistical significance between subgroups:

R_{до-IA} — Before therapy and subgroup I with Inosine pranobex (IA) — with PVI;

R_{до-IB} — Before therapy and subgroup II with Solanum tuberosum (IB) — with PVI;

R_{IA-IB} — IA and IB subgroups — with PVI;

R_{до-IIA} — Before therapy and subgroup I with Inosine pranobex (IIA) — with PVI+GVI;

R_{до-IIB} — Before therapy and subgroup II with Solanum tuberosum (IIB) — with PVI;

R_{IIA-IIB} — IIA and IIB subgroups — with PVI+GVI;

R_{до-IIIA} — Before therapy and subgroup III with Inosine pranobex (IIIA) — with PVI+chlamydia infection;

R_{до-IIIB} — Before therapy and subgroup III with Solanum tuberosum (IIIB) — with PVI+chlamydia infection;

R_{IIIA-IIIB} — IIIA and IIIB subgroups — with PVI+chlamydia infection.

В группе II была установлена практически идентичная картина динамики всех цитокинов в сыворотке крови, за исключением отсутствия динамики в содержании ТФР-β1, который не изменялся после терапии и оставался выше контрольных значений. В подгруппе IIА было задокументировано существенное увеличение ИЛ-12 p70 — в среднем в 13 раз, ИЛ-12 p40 — в 77 раз. Тогда как уровень ИЛ-13, напротив, снизился и стал в 1,4 раза меньше, а ТФР-β1 в сыворотке крови в сравнении с показателями до терапии не изменился. В подгруппе IIВ у пациенток, получавших терапию СТ, также были зарегистрированы подобные изменения уровня цитокинов в виде повышения, в среднем — ИЛ-12 p70 — в 33 раза, ИЛ-12 p40 — 63 раза, ИЛ-13, напротив, снизился, в среднем в

1,3 раза, а ТФР- β 1 в динамике лечения не изменялся. Достоверные отличия между подгруппами были выявлены лишь в содержании ИЛ-12 p70 и ИЛ-12 p40. Уровни цитокинов, соответствующие значениям контрольной группы, достигнуты не были.

В группе III изменения содержания цитокинов в сыворотке крови были несколько иными, а также были выявлены различия между подгруппами. В сыворотке крови подгруппы IIIA после терапии IP были зафиксированы изменения в виде увеличения содержания ИЛ-12 p70 в среднем в 3,2 раза, ИЛ-12 p40 — в 1,4 раза, ИЛ-13 понизился в среднем в 1,9 раз и ТФР- β 1 снизился в 1,7 раз. В то время как в сыворотке пациенток из подгруппы IIIB увеличивался уровень ИЛ-12 p70 в среднем в 10 раз, ИЛ-12 p40 — в 1,2 раза и снижались значения ИЛ-13 — в 1,2 раза и ТФР- β 1 — в 1,3 раза. При сравнении подгрупп между собой зафиксированы более высокие значения ИЛ-12 p70 — в подгруппе IIIB и ИЛ-12 p40 — в подгруппе IIIA и снижение содержания ИЛ-13 — в подгруппе IIIA. Только в подгруппе IIIA было достигнуто значение ТФР- β 1, не отличавшееся от аналогичного показателя добровольцев из контрольной группы.

Оценивая содержание ИЛ-17 в сыворотке крови пациенток всех групп, не было выявлено никаких динамических изменений: цитокин сохранялся на повышенном уровне относительно контрольных значений вне зависимости от проведенной терапии и характера инфекции.

Для определения изменения состояния иммунной системы и сравнительной характеристики эффективности противовирусной и иммуномодулирующей терапии у пациенток с ПВИ были рассчитаны степени иммунных нарушений.

При расчете степени иммунных расстройств до и после терапии в основных группах установлено, что при применении IP и ST во всех группах пациенток ИЛ-17 оставался без динамики. По уровню ИЛ-12 p70 при применении IP в I группе пациенток СИН изменилась с -2 до $+1$, во II группе с -3 до $+2$ и в III группе пациенток с -2 до $+1$. В то время как при терапии с ST в I группе с -2 до $+2$, во II группе с -3 до $+3$ и в III группе пациенток с -2 до $+3$. Также отмечено изменение СИН по ИЛ-12 p40 — при терапии IP — в I и II группе пациенток значение уменьшилось с -3 до -2 , но в III группе пациенток СИН оставалась без изменений. При терапии ST в I группе показатели СИН изменились с -3 до -2 , тогда как во II и III группе остались без изменений. ИЛ-13 у всех групп пациенток до терапии имела степень $+3$, после применения IP и ST во всех группах пациенток степень снизилась до $+1$, за исключением III группы, где при терапии с ST СИН изменилась до $+2$. Установлены различия в СИН по уровню ТФР- β 1: при терапии с IP в I группе определены изменения с $+3$ до $+1$, во II группе — с $+2$ до $+1$ и в III группе пациенток с $+3$ до 0 . Терапия с ST также способствовала снижению СИН с $+3$ до $+1$ в исследуемых группах, за исключением II группы, где СИН оставалась без изменений.

Обсуждения

Статистически значимое увеличение в сыворотке крови уровня ИЛ 17A у женщин до терапии в основных исследуемых группах может свидетельствовать об обширной тканевой реакции, приводящей, в том числе, к миграции нейтрофилов в воспалительную зону и о важной роли этих клеток в патогенезе ПВИ, не исключено также и включение аутоиммунного компонента [10, 15].

Дефицит ИЛ-12 и его субтипов p40 и p70 был зарегистрирован у всех пациенток обследуемых групп, однако наибольшее снижение показателя было выявлено при ассоциациях вирусных инфекций, вероятно, за счет персистенции ДНК вирусов.

Повышенный уровень ИЛ 13 до проведения лечения способствует ингибированию продукции других цитокинов, стимулирующих воспалительный процесс, что, вероятно, свидетельствует об активации компонентов иммунной системы, направленных на элиминацию вируса и снижение воспалительного процесса в организме. Однако, учитывая плеiotропность действия этого цитокина, он также может вызывать и пролонгировать воспалительный процесс [2]. Преобладание Th2 типа и гиперактивации Th17 иммунного ответа ассоциируются с хронизацией воспалительного процесса и фиброзом с дисбалансом регуляторных T-лимфоцитов и T-хелперов, что приводит к экспрессии профибриногенных цитокинов [18].

Повышенный уровень ТФР- β 1 до терапии может свидетельствовать как об активации компенсаторных противовоспалительных механизмов, так и об иммуносупрессии у обследованных пациенток. Поскольку цитокин обладает способностью препятствовать эффективной индукции ответа

типа I антигенпрезентирующими клетками, он может вносить вклад в предрасположенность к канцерогенезу шейки матки. Также в ряде исследований было показано, что при оценке промотора ТФР- β 1 в опухолевых клетках, экспрессирующих Е6 и Е7 ВПЧ, было обнаружено увеличение экспрессии репортерного гена по сравнению с неэкспрессирующими Е6 и Е7 опухолевыми клетками. Трансактивация промотора ТФР- β 1 была несколько повышена в клетках с экспрессией Е7 по сравнению с клетками с экспрессией Е6. Эти данные подтверждают мнение о том, что активация промотора ТФР- β 1 с помощью Е6 и Е7 ВПЧ-16 может иметь патофизиологическое значение, особенно при трансформации и иммортализации клеток [22, 26].

Также ТФР- β 1 является лигандом рецепторов суперсемейства ТФР- β и важным цитокином, который регулирует функции яичников, включая развитие фолликулов, овуляцию, лютеинизацию и фертильность женщины [27]. Однако в 2020 году T. Nongbuaab et. al показали, что высокая продукция ТФР- β 1 влияет на развитие эмбриона, останавливая его еще на стадии морулы, что способствует репродуктивным потерям [19]. Как уже отмечалось выше, он относится к профибриногенным факторам, и это может вносить вклад в процессы нарушения репродукции. ИЛ 13 и ТФР β 1, участвуя в фиброгенезе, проявляют прямую фиброгенную активность. TGF β 1-продуцирующие Tregs могут также индуцировать фиброз, однако причины проявления про- или антифиброгенной активности неясны, роль Tregs в фиброзных заболеваниях остается спорной [5].

При анализе про- и противовоспалительных цитокинов установлено, что в группе пациенток исключительно с ПВИ и в группе с ассоциацией ПВИ и хламидийной инфекции при применении препаратов синтетического (IP) и природного происхождения (ST) выявлены следующие изменения: повысились уровни ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40 при снижении ИЛ-13 и ТФР- β 1. При терапии IP у пациенток с ПВИ+ГВИ зарегистрировано повышение ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40 и снижение ИЛ-13, в то время как ТФР- β 1 не изменялся, а при терапии ST также увеличились ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40 и снизился ИЛ-13, ТФР- β 1 остался без изменений. Во всех группах пациенток ИЛ-17 оставался высоким после терапии без статистически значимой разницы между подгруппами.

При анализе степени иммунных расстройств было установлено, что до терапии в целом наблюдалась гиперпродукция исследуемых цитокинов, за исключением выявленного дефицита ИЛ-12 p70 и ИЛ-12 p40 во всех группах. В результате терапии в большей степени происходила нормализация в отношении ТФР- β 1 и индукция продукции ИЛ-12 p70 во всех исследуемых подгруппах основных групп.

Выводы

Проведение терапии препаратом Inosine pranobex или Solanum tuberosum способствовало улучшению показателей цитокинового статуса на системном уровне. Оба препарата показали эффективность при ПВИ как в моноварианте, так и в ассоциациях с ГВИ и хламидийной инфекциями. Однако, в группах пациенток, получавших лечение IP, регистрировалась преимущественная нормализация СИН. Требуются дальнейшие комплексные исследования по мониторингу системы цитокинов и матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов для уточнения типа иммунного ответа и его изменений на фоне терапии для обеспечения качественной прегравидарной подготовки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, Е.А. Вишнёва [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С.107-117. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108
2. Варламов, Е. Е. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита / Е. Е. Варламов, Е. Е. Пампура, А. Н. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 28–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33
3. Дюдюн, А. Д. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности: клиническая лекция / А.Д. Дюдюн, Н.Н. Полион, А.Е. Нагорный // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2015. – № 3-4. – С. 119–142.
4. Земсков, А.М. Комбинированная иммунокоррекция: монография / А. М. Земсков, А. В. Караулов, В. М. Земсков; Отд-ние физиологии РАН, Акад. естественных наук, Ин-т биомедицинских

исслед. и терапии. – Москва: Наука, 1994. – 260 с. – ISBN 5-02-004177-7.

5. Игнатович, Т. В. Иммунопатогенез фиброза / Т. В. Игнатович, М. М. Зафранская // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 1. – С. 6-17. DOI: 10.14427/jirai.2019.1.6
6. Ивлева, Н. Ф. Сравнительная эффективность различных методов лечения заболеваний шейки матки / Н. Ф. Ивлева, Г. В. Чижкова, Н. Е. Пермина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 46–49. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-62-67
7. Кизей И. Н. Современные представления об этиопатогенезе папилломавирусной инфекции / И. Н. Кизей, Г. А. Наумчик, Н. Б. Середа // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – №3. – С.10-15. DOI: 10.17816/JOWD6253-14
8. Клиническая иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. А.В. Караулова. – Москва: МИА, 1999. – 604 с.
9. Кустова, М. А. Папилломавирусная и сопутствующая инфекция гениталий у беременных с ВИЧ- отрицательным и ВИЧ- положительным статусом / М. А. Кустова // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – №2. – С. 77–84. DOI: 10.17816/JOWD48672
10. Мельников, В. Л. Аутоиммунные заболевания: учебное пособие / В. Л. Мельников, Н. Н. Митрофанова, Л. В. Мельников. – Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. – 68 с. – ISBN 978-5-906831-39-2.
11. Микробные патогены при урогенитальной инфекции беременных / А. В. Караулов, М. С. Афанасьев, Ю. В. Несвижский, С. С. Афанасьев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 6. – С. 13-20. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-6-13-20
12. Неинвазивные методы лечения пациенток с ВПЧ-инфекцией и цервикальными интраэпителиальными неоплазиями: систематический обзор и метаанализ / И. И. Баранов, Н. В. Зароченцева, В.В. Малиновская, Е.Н. Выжлова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, №1. – С. 31–43. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-1-31-43
13. Руженцова, Т. А. Результаты применения интерферона α -2В в сочетании с витаминами Е и С в терапии урогенитальных инфекций у беременных женщин // Т. А. Руженцова, Д. А. Хавкина, Е. К. Шушакова // Лечащий врач. – 2021. – №1. – С. 31–36. DOI: 10.26295/0S.2021.70.35.007
14. Трубно бесплодие как фактор снижения овариального резерва: психоэмоциональный и социальный аспекты / В. Н. Николенко, Н. А. Ризаева, М. В. Оганесян, М. С. Голышкина [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т.10, №3. – С. 110-111.
15. Хайтов Р. М. Иммунология: атлас / Р. М. Хайтов, Ф. Ю. Гариб. – 2-е изд., обновленное. – Москва: ГЭОДТАР-Медиа, 2020. – 416 с. – ISBN 978-5-9704-5525-8. DOI: 10.33029/9704-5525-8
16. Шульженко А. Е. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия / А. Е. Шульженко, И. Н. Зуйкова // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С. 54–60.
17. Шульженко А. Е. Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы / А. Е. Шульженко, Р. В. Щубелко, И. Н. Зуйкова // Русский медицинский журнал. – 2019. – №12. – С. 14–19.
18. Autoimmunity, IBD, and cancer Regulation of IL-12p40 by HIF controls Th1/Th17 responses to prevent mucosal inflammation / E Marks, C. Naudin, G. Nolan, B. J. Goggins [et al.] // Mucosal Immunology. – 2017. – Vol. 10. – P.1224–1236. DOI: 10.1038/mi.2016.135
19. Bull seminal plasma stimulates in vitro production of TGF- β , IL-6 and IL-8 from bovine endometrial epithelial cells, depending on dose and bull fertility / T. Nongbuaab, Y. Guoa, T. Ntallarisa, M. Rubérc [et. al.] // Journal of Reproductive Immunology. – 2020. – Vol. 142. – P. 103-179. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103179
20. Cervical Cytokines Associated With Chlamydia trachomatis Susceptibility and Protection / T. B. Poston, De’Ashia E. Lee, T. Darville, W. Zhong [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2019. – Vol.220(2). – P. 330–339. DOI: 10.1093/infdis/jiz087
21. Chlamydia trachomatis prevalence and chlamydial/HPV co-infection among HPV-unvaccinated young Italian females with normal cytology / D. Panatto, D. Amicizia, S. Bianchi, E. Rosanna Frati [et. al.] // Hum Vaccin Immunother. – 2015. – Vol. 11 (1). – P.270-276. DOI: 10.4161/hv.36163
22. Correlation between matrix metalloproteinase expression and activation of the focal adhesion kinase signaling pathway in herpes stromal keratitis / T. Cao, Y. Xing, Y. Yang, H. Mei // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2014. – Vol. 7, Is. 1. – P. 280–286. DOI: 10.3892/etm.2013.1407

23. Discovery of blood transcriptional endotypes in women with pelvic inflammatory disease / X. Zheng, C.M. O'Connell, W. Zhong [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2018. – № 200. – P. 2941–2956. DOI: 10.4049/jimmunol.1701658
24. HPV and Chlamydia trachomatis co-detection in young asymptomatic women from high incidence area for cervical cancer / S. Bellaminutti, S. Seraceni, F. De Seta, T. Gheit, M. Tommasino, M. Comar // *J Med Virol*. – 2014. – Vol. 86(11). – P. 1920-1925. DOI: 10.1002/jmv.24041
25. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review / K. Zacharis, Ch. I. Messini, G. Anifandis, G. Koukoulis [et.al.] / *Medicina (Kaunas)*. – 2018. – Vol. 54, Is. 4. – P. 50. DOI: 10.3390/medicina54040050
26. Shulzhenko, A. L. Genital herpes: clinical features, diagnosis, treatment / A. L. Shulzhenko, I. N. Zuikova // *Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. Guidelines for clinicians* / ed. by S. I. Rogovskaya, E. V. Lipova. – Moscow: StatusPraesens, 2014. – P. 456-475. DOI: 10.1055/s-0042-116494
27. miR-130a/TGF- β 1 axis is involved in sow fertility by controlling granulosa cell apoptosis / X. Du, L. Wang, Q. Li, W. Wu [et al.] // *Theriogenology*. – Vol. 157. – P. 407–417. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.08.015

Авторы

Невежкина Татьяна Андреевна

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии

Российская Федерация, 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр. Острякова, 2

tanya.ru9292@mail.ru

Маркелова Е.В.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии

Российская Федерация, 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр. Острякова, 2

Кныш С.В.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии

Российская Федерация, 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр. Острякова, 2

Тулупова М.С.

ООО «Парацельс», г. Владивосток

Кандидат медицинских наук, главный врач

Российская Федерация, г. Владивосток, ул. Новоивановская, 4А

paracels.market@gmail.com

Матюшкина Л.С.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр. Острякова, 2

*T.A. Nevezhkina¹, E.V. Markelova¹, S.V. Knysh¹, M.S. Tulupova²,
L.S. Matyshkina¹*

CHANGES IN SERUM LEVELS OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN WOMEN WITH PAPILLOMAVIRUS INFECTION BEFORE AND AFTER THERAPY

¹ Pacific state medical university, Vladivostok, Russian Federation;

² Paracelsus LLC, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. The group of papillomaviruses is one of the most common viral infections among sexually transmitted diseases in the young population. A long, sluggish inflammatory process significantly worsens adequate pre-gravidar preparation. Along with papillomavirus infection, herpesvirus and chlamydia infections are the most frequent associations. Many authors believe that PVI reveals dysregulation of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood serum. Currently, there are no uniform standards for the management and treatment of women with papillomavirus infection without pronounced clinical manifestations to prevent morphofunctional disorders of the genitourinary system leading to reproductive disorders. But most authors believe that the use of antiviral and immunomodulatory drugs is the main method of therapy against the proliferation of pathogens in the body. **The aim** of the study was to compare changes in the levels of IL-17, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13 and TFR- β 1 in the blood serum of women with papillomavirus infection before and after therapy with Inosine pranobex (IP) and Solanum tuberosum (ST). **Materials and methods:** a survey of 137 patients with papillomavirus infection treated with drugs with the active substance Inosine pranobex and Solanum tuberosum was conducted. The levels of IL-17, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13, and TFR- β 1 in blood serum were determined using specific reagents from R&D Diagnostics Inc. (USA). **Results.** Changes in pro- and anti-inflammatory cytokines before therapy: decrease - IL-12 p70, p40, increase - IL-13, IL-17 and TFR- β 1. After therapy, the following changes were revealed in the group of patients exclusively with PVI infection when using the drug of synthetic origin IP: the levels of IL-12 p70, IL-12 p40 and a decrease in IL-13 and TFR- β 1 increased, while with ST therapy: an increase in IL-12 p70, IL-12 p40 and a decrease in IL-13 and TFR- β 1. With IP therapy, patients with HPV+HVI registered an increase in IL-12 p70, IL-12 p40 and a decrease in IL-13, while TFR- β 1 did not change, and with ST therapy, IL-12 p70, IL-12 p40 also increased and IL-13 decreased, TFR- β 1 remained unchanged. In the group of women with HPV+chlamydia infection, an increase in IL-12 p70, IL-12 p40 and a decrease in IL-13 and TFR- β 1 with IP therapy, and an increase in IL-12 p70, IL-12 p40 and a decrease in IL-13 and TFR- β 1 with ST therapy were shown. In all groups of patients, IL-17 remained high after therapy without a statistically significant difference between the subgroups. In the groups of patients treated with IP, a predominant normalization of the degree of immune disorders was recorded.

Keywords: human papillomavirus, cytokines, antiviral therapy

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Tatiana A. Nevezhkina

tanya.ru9292@mail.ru

Received 14.05.2021

For citation:

Nevezhkina T.A., Markelova E.V., Knysh S.V., Tulupova M.S., Matyshkina L.S. Changes in serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with papillomavirus infection before and after therapy. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 241–253. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-241-253 (In Russ)

REFERENCES

1. Vaccination of diseases caused by the human papillomavirus: positions of evidence-based medicine. Review of clinical recommendations. A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, V.K. Tatochenko, E.A. Vishneva [et al.] *Issues of modern pediatrics*. – 2017. – Vol. 16, No. 2. – pp. 107-117. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108 (in Russ)
2. Varlamov, E. E. The significance of cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis / E. E. Varlamov, E. E. Pampura, A. N. Sukhorukov. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. - 2018. – Vol. 63, No. 1. – pp. 28-33. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-28-33 (in Russ)
3. Dyudyun, A. D. Herpesvirus infection. Clinical and immunological features: clinical lecture. A.D. Dyudyun, N.N. Polion, A.E. Nagorny. *Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology*. - 2015. – No. 3-4. – pp. 119-142. (in Russ)
4. Zemskov, A.M. Combined immunocorrection: monograph. A.M. Zemskov, A.V. Karaulov, V. M. Zemskov; Department of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Acad. natural sciences, Biomedical Research Institute. and therapy. – Moscow: Nauka, 1994. – 260 p. – ISBN 5-02-004177-7. (un Russ)
5. Ignatovich, T.V. Immunopathogenesis of fibrosis. T. V. Ignatovich, M.M. Zafranskaya. *Immunopathology, allergology, infectology*. – 2019. – No. 1. – pp. 6-17. DOI: 10.14427/jipai.2019.1.6 (in Russ)
6. Ivlieva, N. F. Comparative effectiveness of various methods of treatment of cervical diseases. N. F. Ivlieva, G. V. Chizhkova, N. E. Permina. *Far Eastern Medical Journal*. – 2013. – No. 3. – pp. 46-49. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-62-67 (in Russ)
7. Kizey I. N. Modern ideas about the etiopathogenesis of papillomavirus infection. I. N. Kizey, G. A. Naumchik, N. B. Sereda. *Pacific Medical Journal*. – 2010. – No. 3. – pp.10-15. DOI: 10.17816/JOWD6253-14 (in Russ)
8. *Clinical immunology: textbook for students of medical universities*. edited by A.V. Karaulov. – Moscow: MIA, 1999. – 604 p. (in Russ)
9. Kustova, M. A. Papillomavirus and concomitant infection of the genitals in pregnant women with HIV-negative and HIV-positive status. M. A. Kustova. *Problems of health and ecology*. - 2012. – No. 2. – pp. 77-84. DOI: 10.17816/JOWD48672 (in Russ)
10. Melnikov, V. L. Autoimmune diseases: textbook. V. L. Melnikov, N. N. Mitrofanova, L. V. Melnikov. – Penza: Publishing House of PSU, 2015. – 68 p. – ISBN 978-5-906831-39-2 (in Russ)
11. Microbial pathogens in urogenital infection of pregnant women. A.V. Karaulov, M. S. Afanasyev, Yu. V. Nesvizh, S. S. Afanasyev [et al.] *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. – 2019. – No. 6. – pp. 13-20. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-6-13-20 (in Russ)
12. Noninvasive methods of treatment of patients with HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. I. I. Baranov, N. V. Zarochentseva, V.V. Malinovskaya, E.N. Vyzhlova. *Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training*. – 2021. – Vol. 9, No. 1. – pp. 31-43. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-1-31-43 (in Russ)
13. Ruzhentsova, T. A. Results of the use of interferon α -2B in combination with vitamins E and C in the treatment of urogenital infections in pregnant women. T. A. Ruzhentsova, D. A. Khavkina, E. K. Shushakova. *Attending physician*. – 2021. – No. 1. – pp. 31-36. DOI: 10.26295/0S.2021.70.35.007 (in Russ)
14. Tubal infertility as a factor in reducing ovarian reserve: psychoemotional and social aspects. V. N. Nikolenko, N. A. Rizaeva, M. V. Oganessian, M. S. Golyshkina [et al.] *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. – 2020. – Vol.10, No. 3. – pp. 110-111. (in Russ)
15. Khaitov, R. M. *Immunology: Atlas*. R. M. Khaitov, F. Yu. Garib. – 2nd ed., updated. – Moscow: GEODTAR-Media, 2020. – 416 p. – ISBN 978-5-9704-5525-8. DOI: 10.33029/9704-5525-8 (in Russ)
16. Shulzhenko, A. E. Persistent papillomavirus infection: cytokine imbalance and approaches to therapy. Effective pharmacotherapy. A. E. Shulzhenko, I. N. Zuikova. *Obstetrics and gynecology*. - 2013. – No. 2. – pp. 54-60. (in Russ)
17. Shulzhenko, A. E. Antiviral immunity of the reproductive tract: from studying the system to correcting work. A. E. Shulzhenko, R. V. Shchubelko, I. N. Zuikova. *Russian Medical Journal*. – 2019. – No.12. – pp. 14-19. (in Russ)
18. Autoimmunity, IBD, and cancer Regulation of IL-12p40 by HIF controls Th1/Th17 responses to prevent mucosal inflammation. E Marks, C. Naudin, G. Nolan, B. J. Goggins [et al.] *Mucosal Immunology*.

– 2017. – Vol. 10. – pp. 1224–1236 DOI: 10.1038/mi.2016.135

19. Bull seminal plasma stimulates in vitro production of TGF- β , IL-6 and IL-8 from bovine endometrial epithelial cells, depending on dose and bull fertility. T. Nongbuaab, Y. Guoa, T. Ntallarisa, M. Rubérc [et. al.] *Journal of Reproductive Immunology*. – 2020. – Vol. 142. – P. 103-179. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103179

20. Cervical Cytokines Associated with Chlamydia trachomatis Susceptibility and Protection. T. B. Poston, De'Ashia E. Lee, T. Darville, W. Zhong [et al.] *The Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Vol.220(2). – P. 330–339. DOI: 10.1093/infdis/jiz087

21. Chlamydia trachomatis prevalence and chlamydial/HPV co-infection among HPV-unvaccinated young Italian females with normal cytology. D. Panatto, D. Amicizia, S. Bianchi, E. Rosanna Frati [et. al.] *Hum Vaccin Immunother*. – 2015. – Vol. 11 (1). – P.270-276. DOI: 10.4161/hv.36163

22. Correlation between matrix metalloproteinase expression and activation of the focal adhesion kinase signaling pathway in herpes stromal keratitis. T. Cao, Y. Xing, Y. Yang, H. Mei. *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2014. – Vol. 7, Is. 1. – pp. 280–286. DOI: 10.3892/etm.2013.1407

23. Discovery of blood transcriptional endotypes in women with pelvic inflammatory disease. X. Zheng, C.M. O'Connell, W. Zhong [et al.] *The Journal of Immunology*. – 2018. – № 200. – P. 2941–2956. DOI: 10.4049/jimmunol.1701658

24. HPV and Chlamydia trachomatis co-detection in young asymptomatic women from high incidence area for cervical cancer. S. Bellaminutti, S. Seraceni, F. De Seta, T. Gheit, M. Tommasino, M. Comar. *J Med Virol*. – 2014. – Vol. 86(11). – pp. 1920-1925. DOI: 10.1002/jmv.24041

25. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. K. Zacharis, Ch. I. Messini, G. Anifandis, G. Koukoulis [et.al.] *Medicina (Kaunas)*. – 2018. – Vol. 54, Is. 4. – pp. 50. DOI: 10.3390/medicina54040050

26. Shulzhenko, A. L. Genital herpes: clinical features, diagnosis, treatment / A. L. Shulzhenko, I. N. Zuikova. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. Guidelines for clinicians. ed. by S. I. Rogovskaya, E. V. Lipova. – Moscow: StatusPraesens, 2014. – P. 456-475. DOI: 10.1055/s-0042-116494

27. miR-130a/TGF- β 1 axis is involved in sow fertility by controlling granulosa cell apoptosis. X. Du, L. Wang, Q. Li, W. Wu [et al.] *Theriogenology*. – Vol. 157. – pp. 407–417. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.08.015

Authors

Tatiana A. Nevezhkina

Pacific state medical university (FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok)

Associate professor of normal and pathological physiology department

2 Ostryakov ave. Vladivostok Russian Federation 690002

tanya.ru9292@mail.ru

E.V. Markelova

Pacific state medical university (FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok)

MD, Professor, Head of the department of normal and pathological physiology

2 Ostryakov ave. Vladivostok Russian Federation 690002

S.V. Knysh

Pacific state medical university (FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok)

Ph.D. (medicine), Assistant professor of normal and pathological physiology department

2 Ostryakov ave. Vladivostok Russian Federation 690002

M.S. Tulupova

Paracelsus LLC, Vladivostok

Ph.D. (medicine), Chief Physician

4A st. Novoivanovskaya Vladivostok Russian Federation

L.S. Matyshkina

Pacific state medical university (FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok)

Ph.D. (medicine), associate professor, head of obstetrics and gynecologist department

2 Ostryakov ave. Vladivostok Russian Federation 690002