

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

Невежкина Т. А.¹

Маркелова Е.В.¹

Кныш С.В.¹

Тулупова М.С.²

Матюшкина Л.С.¹

¹ ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток

² ООО «Парацельс», г. Владивосток

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

Nevezhkina T. A.^a

Markelova E.V.^a

Knysh S.V.^a

Tulupova M.S.^b

Matyshkina L.S.^a

^a FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

^b Paracelsus LLC

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

CYTOKINES IN PVI

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 так же 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

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

CYTOKINES IN PVI

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

CYTOKINES IN PVI

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

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

28 Многие авторы считают, что при ПВИ выявляется дисрегуляция про- и
29 противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови [11,15].
30 При рецидивирующем течении ПВИ обнаружено повышение ИЛ-10, ИЛ-13
31 и протеина, вызывающего деградацию межклеточного матрикса
32 с превалированием смешанного (Т1/Т2) типа иммунного ответа.
33 При нерецидивирующем течении выявлен Т1 тип иммунного ответа [7]. В
34 2019 году Т.В. Poston at al. определили, что CXCL10, TNF- α и ИЛ-17A
35 относятся к цитокинам, связанным с повышенными шансами инфицирования
36 эндометрия при хламидийной инфекции. Было продемонстрировано, что
37 передача сигналов ИФН I типа у мышей стимулирует продукцию CXCL10,
38 продлевая хламидийную инфекцию, что способствует патологии
39 фаллопиевых труб [20,23].

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

46 Дальнейшие исследования иммунологических нарушений
47 при папилломавирусной инфекции позволят расширить представления
48 об иммунопатогенезе болезни и оценить механизмы эффективности терапии.

49 **Цель работы.** Сравнить изменения уровня ИЛ-17, ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40, ИЛ-
50 13 и ТФР- β 1 в сыворотке крови у женщин с папилломавирусной инфекцией до
51 и после терапии Inosine pranobex и Solanum tuberosum.

52 **Используемые методы.** В исследование были включены 137 человек
53 разделенных на основную группу – 107 женщин и группу контроля – 30
54 практически здоровых женщин.

CYTOKINES IN PVI

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

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

81 **Основные результаты.** При анализе уровня исследуемых про- и
82 противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациенток до и через

CYTOKINES IN PVI

83 1 месяц после терапии продемонстрированы закономерности и различия
84 (таблица 1).

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

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

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

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

106 При анализе про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке
107 крови пациенток через 1 месяц после терапии, продемонстрирован ряд
108 изменений. В группе I, в обеих подгруппах, в целом выявлена тенденция к
109 восстановлению, однако без достижения контрольных значений. При терапии
110 IP (подгруппа IA) было определено увеличение уровней ИЛ-12 p70 в среднем

CYTOKINES IN PVI

111 в 2 раза, ИЛ-12 p40 – 2,5 раза и снижение показателей ИЛ-13 и ТФР-β1 - в 1,5
112 раза, относительно значений до терапии. У пациенток подгруппы ПВ
113 отмечалась аналогичная тенденция, однако более выраженная и
114 отличающаяся от подгруппы IA по значениям субтипов ИЛ-12: ИЛ-12 p70 – в
115 5 раз, ИЛ-12 p40 – 3 раза. ИЛ-13 и ТФР-β1, в среднем стали ниже в сравнении
116 со значениями до терапии в 1,5 раза, в той же мере и без достоверных отличий
117 от результатов подгруппы IA. Контрольные значения ИЛ-12 p40, ИЛ-13, ТФР-
118 β1 не были достигнуты в обеих подгруппах, значения ИЛ-12 p70 стали
119 достоверно выше, как в подгруппе IA, так и в подгруппе IB по сравнению с
120 референсными величинами.

121 В группе II была установлена практически идентичная картина
122 динамики всех цитокинов в сыворотке крови, за исключением отсутствия
123 динамики в содержании ТФР-β1, который не изменялся после терапии и
124 оставался выше контрольных значений. В подгруппе IIA было
125 задокументировано существенное увеличение ИЛ-12 p70 – в среднем в 13 раз,
126 ИЛ-12 p40 – 77 раз. Тогда как уровень ИЛ-13, напротив, снизился и стал в 1,4
127 раза меньше, а ТФР-β1 в сыворотке крови в сравнении с показателями до
128 терапии не изменился. В подгруппе IIB у пациенток, получавших терапию ST,
129 также были зарегистрированы подобные изменения уровня цитокинов в виде
130 повышения, в среднем - ИЛ-12 p70 – в 33 раза, ИЛ-12 p40 – 63 раза, ИЛ-13
131 напротив, снизился, в среднем в 1,3 раза, а ТФР-β1 в динамике лечения не
132 изменялся. Достоверные отличия между подгруппами были выявлены лишь в
133 содержании ИЛ-12 p70 и ИЛ-12 p40. Уровни цитокинов, соответствующие
134 значениям контрольной группы, достигнуты не были.

135 В группе III изменения содержания цитокинов в сыворотке крови были
136 несколько иными, а также были выявлены различия между подгруппами. В
137 сыворотке крови подгруппы IIIA после терапии IP были зафиксированы
138 изменения в виде увеличения содержания ИЛ-12 p70 в среднем в 3,2 раза, ИЛ-

CYTOKINES IN PVI

139 12 p40 – 1,4 раза, ИЛ-13 понизился в среднем в 1,9 раз и ТФР-β1 снизился в 1,7
140 раз. В то время как в сыворотке пациенток из подгруппы ШВ увеличивался
141 уровень ИЛ-12 p70 в среднем в 10 раз, ИЛ-12 p40 – 1,2 раза и снижались
142 значения ИЛ-13 – в 1,2 раза и ТФР-β1 – 1,3 раза. При сравнении подгрупп
143 между собой, зафиксированы более высокие значения ИЛ-12 p70 - в подгруппе
144 ШВ и ИЛ-12 p40 - в подгруппе ША, и снижение содержания ИЛ-13 - в
145 подгруппе ША. Только в подгруппе ША было достигнуто значение ТФР-β1,
146 не отличавшееся от аналогичного показателя добровольцев из контрольной
147 группы.

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

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

156 При расчете степени иммунных расстройств до и после терапии в
157 основных группах установлено, при применении IP и ST, во всех группах
158 пациенток, ИЛ-17 оставался без динамики. По уровню ИЛ-12 p70 при
159 применении IP в I группе пациенток СИН изменилась с – 2 до + 1, во II группе
160 с – 3 до + 2 и в III группе пациенток с – 2 до + 1. В то время как, при терапии с
161 ST в I группе с – 2 до + 2, во II группе с – 3 до + 3 и в III группе пациенток с –
162 2 до + 3. Так же отмечено изменение СИН по ИЛ-12 p40 - при терапии IP – в I
163 и II группе пациенток значение уменьшились с – 3 до – 2, но в III группе
164 пациенток СИН оставалась без изменений. При терапии ST в I группе
165 показатели СИН изменились с – 3 до - 2, тогда как во II и III группе остались
166 без изменений. ИЛ-13 у всех групп пациенток до терапии имела степень + 3,

CYTOKINES IN PVI

167 после применения IP и ST во всех группах пациенток степень снизилась до +
168 1, за исключением III группы, где при терапии с ST СИН изменилась до + 2.
169 Установлены различия в СИН по уровню ТФР-β1: при терапии с IP в I группе
170 определены изменения с + 3 до + 1, во II группе - с + 2 до + 1 и в III группе
171 пациенток с + 3 до 0. Терапия с ST так же способствовала снижению СИН с +
172 3 до + 1 в исследуемых группах, за исключением II группы, где СИН
173 оставалась без изменений.

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

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

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

195 Повышенный уровень ТФР- β 1 до терапии может свидетельствовать как
196 об активации компенсаторных противовоспалительных механизмов, так и об
197 иммуносупрессии у обследованных пациенток. Поскольку цитокин обладает
198 способностью препятствовать эффективной индукции ответа типа I
199 антигенпрезентирующими клетками, он может вносить вклад в
200 предрасположенность к канцерогенезу шейки матки. Так же в ряде
201 исследований было показано, что при оценке промотора ТФР- β 1 в опухолевых
202 клетках, экспрессирующих E6 и E7 ВПЧ, было обнаружено увеличение
203 экспрессии репортерного гена по сравнению с неэкспрессирующими E6 и E7
204 опухолевыми клетками. Трансактивация промотора ТФР- β 1 была несколько
205 повышена в клетках с экспрессией E7 по сравнению с клетками с экспрессией
206 E6. Эти данные подтверждают мнение о том, что активация промотора ТФР-
207 β 1 с помощью E6 и E7 ВПЧ-16 может иметь патофизиологическое значение,
208 особенно при трансформации и иммортализации клеток [22,26].

209 Так же ТФР- β 1 является лигандом рецепторов суперсемейства ТФР- β и
210 важным цитокином, который регулирует функции яичников, включая
211 развитие фолликулов, овуляцию, лютеинизацию и фертильность женщины
212 [27]. Однако в 2020 году T. Nongbuaab et. al показали, что высокая продукция
213 ТФР- β 1 влияет на развитие эмбриона, останавливая его еще на стадии морулы,
214 что способствует репродуктивным потерям [19]. Как уже отмечалось выше, он
215 относится к профибриногенным факторам и это может вносить вклад в
216 процессы нарушения репродукции. ИЛ 13 и ТФР β 1, участвуя в фиброгенезе,
217 проявляют прямую фиброгенную активность. TGF β 1- продуцирующие Tregs
218 могут также индуцировать фиброз, однако причины проявления про- или
219 антифиброгенной активности не ясны, роль Tregs в фиброзных заболеваниях
220 остается спорной [5].

221 При анализе про- и противовоспалительных цитокинов установлено, что
222 в группе пациенток исключительно с ПВИ и в группе с ассоциацией ПВИ и

CYTOKINES IN PVI

223 хламидийная инфекции при применении препаратов синтетического (IP) и
224 природного происхождения (ST) выявлены следующие изменения:
225 повысились уровни ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40 при снижении ИЛ-13 и ТФР-β1. При
226 терапии IP у пациенток с ПВИ+ГВИ зарегистрировано повышение ИЛ-12 p70,
227 ИЛ-12 p40 и снижение ИЛ-13, в то время как ТФР-β1 не изменялся, а при
228 терапии ST так же увеличились ИЛ-12 p70, ИЛ-12 p40 и снизился ИЛ-13, ТФР-
229 β1 остался без изменений. Во всех группах пациенток ИЛ-17 оставался
230 высоким после терапии без статистически значимой разницы между
231 подгруппами.

232 При анализе степени иммунных расстройств было установлено, что до
233 терапии в целом наблюдалась гиперпродукция исследуемых цитокинов, за
234 исключением выявленного дефицита ИЛ-12 p70 и ИЛ-12 p40 во всех группах.
235 В результате терапии в большей степени происходила нормализация в
236 отношении ТФР-β1 и индукция продукции ИЛ-12 p70 во всех исследуемых
237 подгруппах основных групп.

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

ТАБЛИЦЫ

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- IIB} =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- IIB} =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

CYTOKINES IN PVI

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- IIB} <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- IIB} <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- IIB} =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- IIB} =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

CYTOKINES IN PVI

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- IIB} =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- IIB} =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
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

CYTOKINES IN PVI

Inosine pranobex (A)		20,43* (16,75-24,1) P _{IA-IB} =0,064	20,11** (17,10-23,11) P _{IIA-IIВ} =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:

p_{1-2} – I и II группы – с ВПЧ и ВПЧ + ВПГ;

p_{2-3} – II и III группы – с ВПЧ + ВПГ и ВПЧ + хламидии;

p_{1-3} – III и I группа – с ВПЧ + хламидии и ВПЧ;

3. Статистическая достоверность между подгруппами:

$P_{до-IA}$ – До терапии и I подгруппа с Inosine pranobex (IA) – с ПВИ;

$P_{до-IB}$ – До терапии и II подгруппа с Solanum tuberosum (IB) – с ПВИ;

P_{IA-IB} – IA и IB подгруппы – с ПВИ;

$P_{до-IIA}$ – До терапии и I подгруппа с Inosine pranobex (IIA) – с ПВИ+ГВИ;

$P_{до-IIВ}$ – До терапии и II подгруппа с Solanum tuberosum (IIВ) – с ПВИ;

$P_{IIA-IIВ}$ – IIA и IIВ подгруппы – с ПВИ+ГВИ;

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

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

$P_{IIIA-IIIB}$ – IIIA и IIIB подгруппы – с ПВИ+хламидийная инфекция.

CYTOKINES IN PVI

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:*

Rdo-IA – Before therapy and subgroup I with Inosine pranobex (IA) – with PVI;

Rdo-IB – Before therapy and subgroup II with Solanum tuberosum (IB) – with PVI;

PIA-IB – IA and IB subgroups – with PVI;

Rdo-IIA – Before therapy and subgroup I with Inosine pranobex (IIA) – with PVI+GVI;

Rdo-IIB – Before therapy and subgroup II with Solanum tuberosum (IIB) – with PVI;

PIIA-IIB – IIA and IIB subgroups – with PVI+GVI;

Rdo-IIIA – Before therapy and subgroup III with Inosine pranobex (IIIA) – with PVI+chlamydia infection;

Rdo-IIIB – Before therapy and subgroup III with Solanum tuberosum (IIIB) – with PVI+chlamydia infection;

PIIIA-IIIB – IIIA and IIIB subgroups – with PVI+chlamydia infection.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

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

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

Невежкина Т. А.¹ – ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток

Маркелова Е.В.¹ – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России г. Владивосток, Россия

Кныш С.В.¹ – канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Тулупова М.С.² – канд. мед. наук, главный врач ООО «Парацельс», г. Владивосток, Россия

Матюшкина Л.С.¹ – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток, Россия

Nevezhkina T. A.¹ – Associate professor of normal and pathological physiology department, «Pacific state medical university», Vladivostok, Russian Federation (FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia)

Markelova E.V.¹ – MD, Professor, Head of the department of normal and pathological physiology "Pacific state medical University" Vladivostok, Russia

CYTOKINES IN PVI

Knysh S.V.¹ – Ph.D. (medicine), Assistant professor of normal and pathological physiology department, Pacific state medical university, Vladivostok, Russian Federation (FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia)

Tulupova M.S.² – Ph.D. (medicine), Chief Physician of Paracelsus LLC, Vladivostok, Russia

Matyshkina L.S.¹ – Ph.D. (medicine), associate professor, head of obstetrics and gynecologist department

1– ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток

2 – ООО «Парацельс», г. Владивосток

1– FSBEI HE PSMU MOH Russia, Vladivostok, Russia;

2 – Paracelsus LLC

Цитокины при ПВИ

Cytokines in PVI

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цитокины, противовирусная терапия

Keywords: human papillomavirus, cytokines, antiviral therapy

Адрес для переписки: www.tanya.ru9292@mail.ru +79146728945

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
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.	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. Tatchenko, E.A. Vishneva [et al.] // Issues of modern pediatrics. – 2017. – Vol. 16, No. 2. – pp.107-117.	https://doi.org/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.	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.	https://doi.org/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 //	Dyudyun, A. D. Herpesvirus infection. Clinical and immunological features: clinical lecture / A.D. Dyudyun, N.N. Polion, A.E. Nagorny //	https://repo.dma.dp.ua/3110/

	Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2015. – № 3-4. – С. 119–142.	Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology. - 2015. – No. 3-4. – pp. 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.	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.	http://webirbis.spsl.nsc.ru/irbis64r_01/cgi/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=CAT&P21DBN=CAT&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%97%D0%B5%D0%BC%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B2%2C%20%D0%90%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%B5%D0%B9%20%D0%9C%D0%B8%D1%85%D0%B0%D0%B9%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%87

CYTOKINES IN PVI

5	Игнатович, Т. В. Иммунопатогенез фиброза / Т. В. Игнатович, М. М. Зафранская // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 1. – С. 6-17.	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
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.	Ivleva, 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
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.	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.	https://doi.org/10.17816/JO WD6253-14
8	Клиническая иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. А.В. Караулова. – Москва: МИА, 1999. – 604 с.	Clinical immunology: textbook for students of medical universities / edited by A.V. Karaulov. – Moscow: MIA, 1999. – 604 p.	http://library.khsu.ru/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&C21COM=S&I21DBN=ERUD&P21DBN=ERUD&S21FMT=fullweb&S21ALL=%28%3C.%3EA%3D%D0%A5%D0%B0

			%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B2,%20%D0%A0.%20%D0%9C.\$%3C.%3E%29&Z21ID=&S21SRW
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.	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: https://doi.org/10.17816/JO WD48672
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.	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.	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.	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.	https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-13-20
12	Неинвазивные методы лечения пациенток с ВПЧ-инфекцией и цервикальными интраэпителиальными	Noninvasive methods of treatment of patients with HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia: a systematic	DOI: https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-1-31-43

	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.	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.	
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.	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 // Т. А. Ruzhentsova, D. А. Khavkina, E. K. Shushakova // Attending physician.– 2021. – No. 1. – pp. 31-36.	DOI: 10.26295/OS.2021.70.35.007
14	Трубное бесплодие как фактор снижения овариального резерва: психоэмоциональный и социальный аспекты / В. Н. Николенко, Н. А. Ризаева, М. В. Оганесян, М. С. Гольшклина [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т.10, №3. – С. 110-111.	Tubal infertility as a factor in reducing ovarian reserve: psychoemotional and social aspects / V. N. Nikolenko, N. A. Rizaeva, M. V. Oganesyanyan, M. S. Golyshkina [et al.] // Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2020. – Vol.10, No. 3. – pp. 110-111.	https://cyberleninka.ru/article/n/trubnoe-besplodie-kak-faktor-snizheniya-ovarialnogo-rezerva-psihoemotsionalnyy-i-sotsialnyy-aspekty/viewer
15	Хайтов, Р. М. Иммунология: атлас / Р. М. Хайтов, Ф. Ю. Гариб. – 2-е изд.,	Khaitov, R. M. Immunology: Atlas / R. M. Khaitov, F. Yu. Garib. – 2nd ed.,	DOI: 10.33029/9704-5525-8

	обновленное. – Москва: ГЭОДТАР-Медиа, 2020. – 416 с. – ISBN 978-5-9704-5525-8.	updated. – Moscow: GEODTAR-Media, 2020. – 416 p. – ISBN 978-5-9704-5525-8.	
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.	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.	https://umedp.ru/articles/persistiruyushchaya_papilloma_virusnaya_infektsiya_tsitokinovyy_disbalans_i_podkhody_k_terapii.html
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.	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.	https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Protivovirusnyy_immunitet_reproduktivnogo_trakta_ot_izucheniya_sistemy_do_korrekcii_raboty/
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.	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	Bull seminal plasma stimulates in vitro production of TGF- β , IL-6 and IL-8 from	DOI: 10.1016/j.jri.2020.103179

CYTOKINES IN PVI

	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.	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.	
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.	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.	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	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	doi: 10.3892/etm.2013.1407

CYTOKINES IN PVI

	Medicine. – 2014. – Vol. 7, Is. 1. – P. 280–286.	Medicine. – 2014. – Vol. 7, Is. 1. – P. 280–286.	
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.	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.	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.	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.	Shulzhenko, A. L. Genital herpes: clinical features, diagnosis, treatment / A. L. Shulzhenko, I. N. Zuikova // Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction.	doi: 10.1055/s-0042-116494

	Guidelines for clinicians / ed. by S. I. Rogovskaya, E. V. Lipova. – Moscow: StatusPraesens, 2014. – P. 456-475.	Guidelines for clinicians / ed. by S. I. Rogovskaya, E. V. Lipova. – Moscow: StatusPraesens, 2014. – P. 456-475.	
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.	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