

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ПРО- И ПРОТИВО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ 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 «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
РФ, г. Владивосток, Россия

² ООО «Парацельс», г. Владивосток, Россия

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 преградиварную 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 IL-17, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13 и TGF-β1 в сыворотке крови у женщин с папилломавирусной инфекцией до и после терапии Inosine pranobex (IP) и Solanum tuberosum (ST).

Проведено обследование 137 пациенток с папилломавирусной инфекцией, получавших терапию препаратами с действующим веществом Inosine pranobex и Solanum tuberosum. Определение уровней IL-17, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13, TGF-β1 в сыворотке крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США).

Изменения про- и противовоспалительных цитокинов до терапии: снижение — IL-12 p70, p40, повышение — IL-13, IL-17 и TGF-β1. После терапии в группе пациенток исключительно с ПВИ-инфекцией

Адрес для переписки:

Невежкина Татьяна Андреевна
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2.
Тел.: 8 (914) 672-89-45.
E-mail: www.tanya.ru9292@mail.ru

Address for correspondence:

Tatyana A. Nevezhkina
Pacific State Medical University
2 Ostryakov Ave
Vladivostok
690002 Russian Federation
Phone: +7 (914) 672-89-45.
E-mail: www.tanya.ru9292@mail.ru

Образец цитирования:

Т.А. Невежкина, Е.В. Маркелова, С.В. Кныш,
М.С. Тулупова, Л.С. Матюшкина «Изменение уровня
про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке
крови у женщин с папилломавирусной инфекцией
до и после терапии» // Российский иммунологический
журнал, 2024. Т. 27, № 1. С. 109-118.
doi: 10.46235/1028-7221-1127-CIS

© Невежкина Т.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

T.A. Nevezhkina, E.V. Markelova, S.V. Knysh,
M.S. Tulupova, L.S. Matyshkina “Changes in serum levels
of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with
papillomavirus infection before and after therapy”, *Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal*, 2024, Vol. 27, no. 1, pp. 109-118.
doi: 10.46235/1028-7221-1127-CIS

© Nevezhkina T.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-1127-CIS

при применении препарата синтетического происхождения IP выявлены следующие изменения: повысились уровни IL-12 p70, IL-12 p40 и снижение IL-13 и TGF- β 1, в то время как при терапии ST: повышение IL-12 p70, IL-12 p40 и снижение IL-13 и TGF- β 1. При терапии IP у пациенток с ПВИ + ГВИ зарегистрировано повышение IL-12 p70, IL-12 p40 и снижение IL-13, в то время как TGF- β 1 не изменялся, а при терапии ST также увеличились IL-12 p70, IL-12 p40 и снизился IL-13, TGF- β 1 остался без изменений. В группе женщин с ПВИ + хламидийная инфекция показано повышение IL-12 p70, IL-12 p40 и снижение IL-13 и TGF- β 1 при терапии IP и повышение IL-12 p70, IL-12 p40 и снижение IL-13 и TGF- β 1 при терапии ST. Во всех группах пациенток IL-17 оставался высоким после терапии без статистически значимой разницы между подгруппами. В группах пациенток, получавших лечение IP, регистрировалась преимущественная нормализация степени иммунных нарушений.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цитокины, противовирусная терапия, Inosine pranobex, Solanum tuberosum, прегравидарная подготовка

CHANGES IN SERUM LEVELS OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN WOMEN WITH PAPILOMAVIRUS 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 Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

^b Paracelsus LLC, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Papillomavirus infections (PVI) are among the most common sexually transmitted diseases in the young population. A long, sluggish inflammatory process sufficiently worsens adequate preparation for normal pregnancy. Herpesvirus and Chlamydia infections are the most frequent associations with papillomavirus infection. Many authors believe that PVI may cause dysregulation of pro- and anti-inflammatory cytokines revealed in blood serum. Currently, there are no uniform standards for management and treatment of women with papillomavirus infection without pronounced clinical manifestations, in order to prevent morphofunctional disorders of genitourinary system leading to reproductive disorders. However, most authors believe that antiviral and immunomodulatory drugs are the main tool of therapy against expansion of pathogens in the body. The aim of our study was to compare changes in the levels of IL-17, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13 and TGF- β 1 in blood serum of women with papillomavirus infection before and after therapy with Inosine pranobex (IP) and Solanum tuberosum (ST).

We conducted a survey of 137 patients with papillomavirus infection treated with drugs containing Inosine pranobex and Solanum tuberosum as active substances. The levels of IL-17, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13, and TGF- β 1 in blood serum were determined using specific reagents from R&D Diagnostics Inc. (USA).

Changes in pro- and anti-inflammatory cytokines before therapy were as follows: decreased levels were found for IL-12 p70, p40; increased values were revealed for IL-13, IL-17, and TGF- β 1. After the courses of therapy, we have registered the following changes in PVI-infected patients treated with synthetic drug Inosine pranobex (IP): the levels of IL-12 p70, IL-12 p40 were increased, along with decrease in IL-13 and TGF- β 1. Meanwhile, ST therapy was associated with increase in IL-12 p70, IL-12 p40, and a decrease in IL-13 and TGF- β 1. With IP therapy, patients with combined HPV + HV infection showed an increase in IL-12 p70, IL-12 p40 and a decrease in IL-13, while TGF- β 1 did not change. Following ST therapy, these patients exhibited higher IL-12 p70, IL-12 p40, decreased IL-13, whereas TGF- 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 TGF- β 1 was associated with IP therapy. An increase in IL-12 p70, IL-12 p40 and a decrease in IL-13 and TGF- β 1 were shown after ST therapy. In all groups of patients, IL-17 remained at high levels after therapy without significant differences between the mentioned subgroups. In the groups of patients treated with IP, we have recorded a general normalization of immune disorders.

Keywords: human papillomavirus, cytokines, antiviral therapy, Inosine pranobex, Solanum tuberosum, pregravidar preparation

Введение

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. [26].

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 [14]. Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1/2) имеет способность поражать эндометрий, что на фоне уже имеющейся ПВИ-инфекции, может препятствовать имплантации плодного яйца в полости матки [4]. Также выдвигалась гипотеза о стимуляции ПВИ герпетической инфекцией, способствующей интеграции генома вируса папилломы человека (ВПЧ) в клетку хозяина [4, 11, 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 [13]. В исследовании S. Bellaminutti и соавт. (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% [18]. Также эти данные подтвердили D. Panatto и соавт. (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% [23].

Многие авторы считают, что при ПВИ является дисрегуляция про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови [8, 15]. При рецидивирующем течении ПВИ обнаружено повышение IL-10, IL-13 и протеина, вызывающего деградацию межклеточного матрикса с превалированием смешанного (Т1/Т2) типа иммунного ответа. При нерезидивирующем течении выявлен Т1 тип иммунного ответа [9]. В 2019 году Т.В. Poston и соавт. определили, что CXCL10, TNF α и IL-17A относятся к цитокинам, связанным с повышенными шансами инфицирования эндометрия при хламидийной инфекции. Было продемонстрировано, что передача сигналов IFN

I типа у мышей стимулирует продукцию CXCL10, продлевая хламидийную инфекцию, что способствует патологии фаллопиевых труб [24, 27].

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 [3, 6].

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

Цель работы – сравнить изменения уровня IL-17, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13 и TGF- β 1 в сыворотке крови у женщин с папилломавирусной инфекцией до и после терапии Inosine pranobex и Solanum tuberosum.

Материалы и 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 IL-17, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13, TGF- β 1 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 наруше-

ний (СИН) рассчитывалась по А.М. Земскову и соавт. (1994) [5, 10].

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 ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) %. Статистически достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

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

Было установлено разнонаправленное изменение про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток в исследуемых группах до лечения. Уровень IL-17A 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 IL-12 субтипа p70 при дефиците IL-12 p40 в сравнении с группой контроля. При этом у пациенток II группы (с ПВИ и ГВИ) определен дефицит IL-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 ($p_{1,2} = 0,002$). IL-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 IL-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.

TGF- β 1 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 IL-12 p70 в среднем в 2 раза, IL-12 p40 – 2,5 раза и снижение показателей IL-13 и TGF- β 1 – 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 IL-12: IL-12 p70 – в 5 раз, IL-12 p40 – 3 раза. IL-13 и TGF- β 1 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 IL-12 p40, IL-13, TGF- β 1 не были достигнуты в обеих подгруппах, значения IL-12 p70 стали достоверно выше как в подгруппе IA, так и в подгруппе IB по сравнению с референсными величинами.

В группе II была установлена практически идентичная картина динамики всех цитокинов в сыворотке крови, за исключением отсутствия динамики в содержании TGF- β 1, который не изменялся после терапии и оставался выше контрольных значений. В подгруппе IIA было задокументировано существенное увеличение IL-12 p70 – в среднем в 13 раз, IL-12 p40 – 77 раз. Тогда как уровень IL-13, напротив, снизился и стал в 1,4 раза меньше, а TGF- β 1 в сыворотке крови в сравнении с показателями до терапии не изменился. В подгруппе IIB у пациенток, получавших терапию ST, также были зарегистрированы подобные изменения уровня цитокинов в виде повышения, в среднем – IL-12 p70 – в 33 раза, IL-12 p40 – 63 раза, IL-13 напротив, снизился в среднем в 1,3 раза, а TGF- β 1 в динамике лечения не изменялся. Достоверные отличия между подгруппами были выявлены лишь в содержании IL-12 p70 и IL-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 IL-12 p70 в среднем в 3,2 раза, IL-12 p40 – 1,4 раза, IL-13 понизился в среднем в 1,9 раза и TGF- β 1 снизился в 1,7 раза. В то время как в сыворотке пациенток из подгруппы IIIB увеличивался уровень IL-12 p70 в среднем в 10 раз, IL-12 p40 – 1,2 раза и снижались значения IL-13 – в 1,2 раза и TGF- β 1 – 1,3 раза. При сравнении подгрупп между собой зафиксированы более высокие значения IL-12 p70 – в подгруппе IIIB и IL-12 p40 – в подгруппе IIIA, и снижение содержания IL-13 – в подгруппе IIIA. Только в подгруппе IIIA было достигнуто значе-

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 (Q _{0,25} -Q _{0,75}) Indicators, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Группа контроля Control Group (n = 30)	Группа I ВПЧ Group I HPV (n = 21) 1	Группа II ВПГ + ВПЧ Group II HSV + HPV (n = 47) 2	Группа III ВПЧ + хлам Group III HPV + chlam (n = 39) 3	Уровни достоверности Levels of significance (p)
IL-17 до терапии, пг/мл IL-17 before therapy, pg/mL	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* (5,06-6,60) 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
IL-12 p70 до терапии, пг/мл IL-12 p70 before therapy, pg/mL	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
IL-12 p40 до терапии, пг/мл IL-12 p40 before therapy, pg/mL	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
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
IL-13 до терапии, пг/мл IL-13 before therapy, pg/mL	39,61 (11,36-72,45)	76,28* (50,40-77,55) 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

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Показатели, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) Indicators, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	Группа контроля Control Group (n = 30)	Группа I ВПЧ Group I HPV (n = 21) 1	Группа II ВПГ + ВПЧ Group II HSV + HPV (n = 47) 2	Группа III ВПЧ + хлам Group III HPV + chlam (n = 39) 3	Уровни достоверности Levels of significance (p)
TGF-β1 до терапии нг/мл TGF-β1 before therapy, pg/mL	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* (16,75-24,10) 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

Примечание. 1. Статистическая достоверность различий с группой контроля: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,00.
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: 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-IIB} – до терапии и II подгруппа с Solanum tuberosum (IIB) – с ПВИ; P_{IIA-IIB} – IIA и IIB 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.

Note. 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: P_{до-IA}, before therapy and subgroup I with Inosine pranobex (IA) – with PVI; P_{до-IB}, before therapy and subgroup II with Solanum tuberosum (IB) – with PVI; P_{IA-IB}, IA and IB subgroups – with PVI; P_{до-IIA}, before therapy and subgroup I with Inosine pranobex (IIA) – with PVI + GVI; P_{до-IIB}, before therapy and subgroup II with Solanum tuberosum (IIB) – with PVI; P_{IIA-IIB}, IIA and IIB subgroups – with PVI + GVI; P_{до-IIIA}, before therapy and subgroup III with Inosine pranobex (IIIA) – with PVI + chlamydia infection; P_{до-IIIB}, before therapy and subgroup III with Solanum tuberosum (IIIB) – with PVI + chlamydia infection; P_{IIIA-IIIB}, IIIA and IIIB subgroups – with PVI + chlamydia infection.

ние TGF-β1, не отличавшееся от аналогичного показателя добровольцев из контрольной группы.

Оценивая содержание IL-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, при применении IP и ST, во всех группах пациенток, IL-17 оставался без динамики. По уровню IL-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 IL-12 p40 – при терапии IP – в I и II группе пациенток значение уменьшились 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. IL-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 TGF-β1: 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.

Статистически значимое увеличение в сыворотке крови уровня IL-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 [12, 15].

Дефицит IL-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 IL-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 плейотропность действия этого цитокина, он также может вызывать и пролонгировать воспалительный процесс [3]. Преобладание Th2-типа и гиперактивации Th17 иммунного ответа ассоциируются с хронизацией воспалительного процесса и фиброзом с дисбалансом регуляторных Т-лимфоцитов и Т-хелперов, что приводит к экспрессии профибриногенных цитокинов [21].

Повышенный уровень TGF-β1 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 TGF-β1 в опухолевых клетках, экспрессирующих E6 и E7 ВПЧ, было обнаружено увеличение экспрессии репортерного гена по сравнению с неэкспрессирующими E6 и E7 опухолевыми клетками. Трансактивация промотора TGF-β1 была несколько повышена в клетках с экспрессией E7 по сравнению с клетками с экспрессией E6. Эти данные подтверждают мнение о том, что активация промотора TGF-β1 с помощью E6 и E7 ВПЧ-16 может иметь патофизиологическое значение, особенно при трансформации и иммортализации клеток [19, 25].

Также TGF-β1 является лигандом рецепторов суперсемейства TGF-β и важным цитокином, который регулирует функции яичников, включая развитие фолликулов, овуляцию, лютеинизацию и фертильность женщины [20]. Однако в 2020 году T. Nongbuaab и соавт. показали, что вы-

сокая продукция TGF-β1 влияет на развитие эмбриона, останавливая его еще на стадии морулы, что способствует репродуктивным потерям [22]. Как уже отмечалось выше, он относится к профибриногенным факторам и это может вносить вклад в процессы нарушения репродукции. IL-13 и TGF-β1, участвуя в фиброгенезе, проявляют прямую фиброгенную активность. TGF-β1-продуцирующие Tregs могут также индуцировать фиброз, однако причины проявления про- или антифиброгенной активности не ясны, роль Tregs в фиброзных заболеваниях остается спорной [7].

При анализе про- и противовоспалительных цитокинов установлено, что в группе пациенток исключительно с ПВИ и в группе с ассоциацией ПВИ и хламидийная инфекции при применении препаратов синтетического (IP) и природного происхождения (ST) выявлены следующие изменения: повысились уровни IL-12 p70, IL-12 p40 при снижении IL-13 и TGF-β1. При терапии IP у пациенток с ПВИ + ГВИ зарегистрировано повышение IL-12 p70, IL-12 p40 и снижение IL-13, в то время как TGF-β1 не изменялся, а при терапии ST также увеличились IL-12 p70, IL-12 p40 и снизился IL-13, TGF-β1 остался без изменений. Во всех группах пациенток IL-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 IL-12 p70 и IL-12 p40 во всех группах. В результате терапии в большей степени происходила нормализация в отношении TGF-β1 и индукция продукции IL-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 преградной подготовки.

Список литературы / References

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Брико Н.И., Лопухов П.Д., Сухих Г.Т., Уварова Е.В., Прилепская В.Н., Поляков В.Г., Гомберг М.А., Краснополянский В.И., Зароченцева Н.В., Костинов М.П., Белоцерковцева Л.Д., Мельникова А.А., Батыршина Л.Р. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций // Вопросы современной педиатрии // 2017. Т. 16, № 2. С.107-117. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Vishneva E.A., Fedoseenko M.V., Selimzianova L.R., Chemakina D.S., Lobzin Yu.V., Kharit S.M., Briko N.I., Lopukhov P.D., Sukhikh G.T., Uvarova E.V., Prilepskaya V.N., Polyakov V.G., Gomberg M.A., Krasnopolskiy V.I., Zarochentseva N.V., Kostinov M.P., Belotserkovtseva L.D., Melnikova A.A., Batyrshina L.R. Vaccination of diseases caused by the human papillomavirus: positions of evidence-based medicine. Review of clinical recommendations. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Issues of Modern Pediatrics*, 2017, Vol. 16, no. 2, pp.107-117. (In Russ.)]
2. Баранов И.И., Зароченцева Н.В., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. Неинвазивные методы лечения пациенток с ВПЧ-инфекцией и цервикальными интраэпителиальными неоплазиями: систематический обзор и метаанализ // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение, 2021. Т. 9, № 1. С. 31-43. [Baranov I.I., Zarochentseva N.V., Malinovskaya V.V., Vyzhlova E.N. Noninvasive methods of treatment of patients with HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye = Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training*, 2021, Vol. 9, no. 1, pp. 31-43. (In Russ.)]
3. Варламов Е.Е., Пампура Е.Е., Сухоруков А.Н. Значение цитокинов в патогенезе атопического // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2018. Т. 63, № 1. С. 28-33. [Varlamov E.E., Pampura E.E., Sukhorukov A.N. The significance of cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2018, Vol. 63, no. 1, pp. 28-33. (In Russ.)]
4. Дюдюна А.Д., Полион Н.Н., Нагорный А.Е. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности: клиническая лекция // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология, 2015. № 3-4. С. 119-142. [Dyudyun A.D., Polion N.N., Nagorny A.E. Herpesvirus infection. Clinical and immunological features: clinical lecture. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya = Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology*, 2015, no. 3-4, pp. 119-142. (In Russ.)]
5. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунокоррекция: монография. Отделение физиологии РАН, Акад. естественных наук, Институт биомедицинских исследований и терапии. М.: Наука, 1994. 260 с. [Zemskov A.M., Karaulov A.V., Zemskov V.M. Combined immunocorrection: monograph. Department of Physiology of the Russian Academy of Sciences. Acad. Natural Sciences. Institute of Biomedical Research and Therapy]. Moscow: Nauka, 1994. 260 p.
6. Ивлева Н.Ф., Чижкова Г.В., Пермина Н.Е. Сравнительная эффективность различных методов лечения заболеваний шейки матки // Дальневосточный медицинский журнал, 2013. № 3. С. 46-49. [Ivleva N.F., Chizhkova G.V., Permina N.E. Comparative effectiveness of various methods of treatment of cervical diseases. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*, 2013, no. 3, pp. 46-49. (In Russ.)]
7. Игнатович Т.В., Зафранская М.М. Иммунопатогенез фиброза // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2019. № 1. С. 6-17. [Ignatovich T.V., Zafranskaya M.M. Immunopathogenesis of fibrosis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2019, no. 1, pp. 6-17. (In Russ.)]
8. Караулов А.В., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В., Афанасьев С.С. Микробные патогены при урогенитальной инфекции беременных // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2019. № 6. С. 13-20. [Karaulov A.V., Afanasyev M.S., Nesvizh Yu.V., Afanasyev S.S. Microbial pathogens in urogenital infection of pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2019, no. 6, pp. 13-20. (In Russ.)]
9. Кизей И.Н., Наумчик Г.А., Середа Н.Б. Современные представления об этиопатогенезе папилломавирусной инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал, 2010. № 3. С. 10-15. [Kizey I.N., Naumchik G.A., Sereda N.B. Modern ideas about the etiopathogenesis of papillomavirus infection. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2010, no. 3, pp. 10-15. (In Russ.)]
10. Клиническая иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. А.В. Караулова. М.: МИА, 1999. 604 с. [Clinical Immunology: Textbook for Students of Medical Universities / Ed. A.V. Karaulov]. Moscow: MIA, 1999. 604 p.
11. Кустова М.А. Папилломавирусная и сопутствующая инфекция гениталий у беременных с ВИЧ-отрицательным и ВИЧ-положительным статусом // Проблемы здоровья и экологии, 2012. № 2. С. 77-84. [Kustova M. Papillomavirus and concomitant infection of the genitals in pregnant women with HIV-negative and HIV-positive status. *Problemy zdorovya i ekologii = Problems of Health and Ecology*, 2012, no. 2, pp. 77-84. (In Russ.)]
12. Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Мельников Л.В. Аутоиммунные заболевания: учебное пособие. Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. 68 с. [Melnikov V.L., Mitrofanova N.N., Melnikov L.V. Autoimmune diseases: textbook]. Penza: Penza State University, 2015. 68 p.
13. Николенко И.Н., Ризаева Н.А., Оганесян М.В., Гольшикина М.С. Трубно бесплодие как фактор снижения овариального резерва: психоэмоциональный и социальный аспекты // Крымский журнал

экспериментальной и клинической медицины, 2020. Т.10, № 3, С. 110-111. [Nikolenko V.N., Rizaeva N.A., Oganessian M.V., Golyshkina M.S. Tubal infertility as a factor in reducing ovarian reserve: psychoemotional and social aspects. *Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny = Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2020, Vol. 10, no. 3, pp. 110-111. (In Russ.)]

14. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Шушакова Е.К. Результаты применения интерферона α -2В в сочетании с витаминами Е и С в терапии урогенитальных инфекций у беременных женщин // Лечащий врач, 2021. № 1. С. 31-36. [Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Shushakova E.K. Results of the use of interferon α -2B in combination with vitamins E and C in the treatment of urogenital infections in pregnant women. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2021, no. 1, pp. 31-36. (In Russ.)]

15. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология: атлас. 2-е изд., обновленное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 416 с. [Khaitov R.M., Garib F.Yu. Immunology: Atlas. 2nd ed., updated]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 416 p.

16. Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы // Русский медицинский журнал, 2019. № 12. С. 14-19. [Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuikova I.N. Antiviral immunity of the reproductive tract: from studying the system to correcting work. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2019, no. 12, pp. 14-19. (In Russ.)]

17. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия // Акушерство и гинекология, 2013. № 2. С. 54-60. [Shulzhenko A.E., Zhukov I.N. Persistent papillomavirus infection: cytokine imbalance and approaches to therapy. Effective pharmacotherapy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2013, no. 2, pp. 54-60. (In Russ.)]

18. Bellaminutti S., Seraceni S., de Seta F., Gheit T., Tommasino M., Comar M. HPV and Chlamydia trachomatis co-detection in young asymptomatic women from high incidence area for cervical cancer. *J. Med. Virol.*, 2014, Vol. 86, no. 11, pp. 1920-1925.

19. Cao T., Xing Y., Yang Y., Mei H.. Correlation between matrix metalloproteinase expression and activation of the focal adhesion kinase signaling pathway in herpes stromal keratitis. *Exp. Ther. Med.*, 2014, Vol. 7, Iss. 1, pp. 280-286.

20. Du X., Wang L., Li Q., Wu W. miR-130a/TGF- β 1 axis is involved in sow fertility by controlling granulosa cell apoptosis. *Theriogenology*, 2020, Vol. 157, pp. 407-417.

21. Marks E., Naudin C., Nolan G., Goggins B.J. Autoimmunity, IBD, and cancer Regulation of IL-12p40 by HIF controls Th1/Th17 responses to prevent mucosal inflammation. *Mucosal Immunol.*, 2017, Vol. 10, pp. 1224-1236.

22. Nongbuaab T., Guoa Y., Ntallarisa T., Rubérc M. 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. *J. Reprod. Immunol.*, 2020, Vol. 142, pp. 103-179.

23. Panatto D., Amicizia D., Bianchi S., Rosanna Frati E. Chlamydia trachomatis prevalence and chlamydial/HPV co-infection among HPV-unvaccinated young Italian females with normal cytology. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2015, Vol. 11, no. 1, pp. 270-276.

24. Poston T.B., Lee D.E., Darville T., Zhong W., Dong L., O'Connell C.M., Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Sempowski G.D., Zheng X. Cervical cytokines associated with chlamydia trachomatis susceptibility and protection. *J. Infect. Dis.*, 2019, Vol. 220, no. 2, pp. 330-339.

25. Shulzhenko A.L., Zuikova I.N. Genital herpes: clinical features, diagnosis, treatment. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction. Guidelines for clinicians. Ed. S.I. Rogovskaya, E.V. Lipova. Moscow: StatusPraesens, 2014. pp. 456-475.

26. Zacharis K., Messini Ch.I., Anifandis G., Koukoulis G. Human papilloma virus (HPV) and fertilization: A mini review. *Medicina (Kaunas)*, 2018, Vol. 54, Iss. 4, 50. doi: 10.3390/medicina54040050.

27. Zheng X., O'Connell C.M., Zhong W. Discovery of blood transcriptional endotypes in women with pelvic inflammatory disease. *J. Immunol.*, 2018, no. 200, pp. 2941-2956.

Авторы:

Невежкина Т.А. – ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Маркелова Е.В. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Authors:

Nevezhkina T.A., Assistant Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Markelova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Кныш С.В. — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Knysh S.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Тулупова М.С. — к.м.н., главный врач ООО «Парацельс», г. Владивосток, Россия

Tulupova M.S., PhD (Medicine), Chief Physician, Paracelsus LLC, Vladivostok, Russian Federation

Матюшкина Л.С. — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Matyshkina L.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 14.05.2022
Принята к печати 29.05.2022

Received 14.05.2022
Accepted 29.05.2022