

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ В ПЕРИОД ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

Черникова М.А.¹, Маркелова Е.В.¹, Неvejкина Т.А.¹,
Матюшкина Л.С.¹, Тулупова М.С.², Кныш С.В.¹, Шевченко К.Г.³

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

² ООО «Парацельс», г. Владивосток, Россия

³ КГБУ «Надеждинская центральная районная больница», г. Владивосток, Россия

Резюме. Вирус папилломы человека является одним из самых распространенных вирусов, передающихся преимущественно половым путем. Состояние иммунной системы является основополагающим фактором исхода инфекционного процесса вирусного и бактериального генеза, которое и определяет качество прегравидарной подготовки. Цель исследования – провести комплексный анализ про- и противовоспалительных цитокинов при папилломавирусной инфекции и дать иммунологическую оценку эффективности терапии у женщин.

Проведено обследование 137 пациенток с папилломавирусной инфекцией, средний возраст пациенток 31±2,5 лет. Исследование состояло из 2 этапов: 1-й этап – анализ особенностей гуморальных факторов врожденного иммунитета у женщин основной группы, распределенных с учетом этиологического фактора (Г-I – с папилломавирусной инфекцией (ПВИ); Г-II – с папилломавирусной и герпетической инфекцией (ПВИ + ГВИ 1/2 тип); Г-III – с папилломавирусной и хламидийной инфекцией (ПВИ + Хлам.); 2-й этап – иммунологический анализ влияния схем терапии при ПВИ (Г-IA – с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) – Inosine pranobex (n = 11), IB – Solanum tuberosum (n = 10); Г-II A – с папилломавирусной и герпетической инфекцией (ПВИ + ГВИ 1/2 тип) – Валацикловир + Inosine pranobex (n = 24), Г-II B – Валацикловир + Solanum tuberosum (n = 23); Г-III A – с папилломавирусной и хламидийной инфекцией (ПВИ + Хлам.) – Доксициклин + Inosine pranobex (n = 20), III B – Доксициклин + Solanum tuberosum (n = 19). Определение уровней IL-17A, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13 в сыворотке крови проводили с помощью специфических реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США).

В сыворотке крови пациенток до терапии наблюдается повышение IL-17 и IL-13 (p < 0,05) и выраженный дефицит IL-12 p40 и IL-12 p70 (p < 0,001). После применения терапии установлено снижение

Адрес для переписки:

Неvejкина Татьяна Андреевна
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
690033, Россия, г. Владивосток,
пр. 100 лет Владивостоку, 62, кв. 20.
Тел.: 8 (914) 672-89-45.
E-mail: www.tanya.ru9292@mail.ru

Address for correspondence:

Nevezhkina Tatiana A.
Pacific State Medical University
690033, Russian Federation, Vladivostok,
100 let Vladivostoku ave., 62, apt 20.
Phone: 7 (914) 672-89-45.
E-mail: www.tanya.ru9292@mail.ru

Образец цитирования:

М.А. Черникова, Е.В. Маркелова, Т.А. Неvejкина,
Л.С. Матюшкина, М.С. Тулупова, С.В. Кныш,
К.Г. Шевченко «Динамика изменений цитокинового
профиля сыворотки крови у пациенток
с папилломавирусной инфекцией до и после терапии
в период прегравидарной подготовки» // Российский
иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 561-570.
doi: 10.46235/1028-7221-1161-COB
© Черникова М.А. и соавт., 2022

For citation:

M.A. Chernikova, E.V. Markelova, T.A. Nevezhkina,
L.S. Matyushkina, M.S. Tulupova, S.V. Knysh,
K.G. Shevchenko "Changes of blood serum cytokine profile
in the patients with papillomavirus infection before and
after therapeutic pregravid preparation", Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022,
Vol. 25, no. 4, pp. 561-570.
doi: 10.46235/1028-7221-1161-COB
DOI: 10.46235/1028-7221-1161-COB

IL-13 и увеличение IL-12 p40 и IL-12 p70. Уровень IL-17 остался без динамических изменений. Во всех исследуемых группах пациенток применение терапии оказало положительный эффект вне зависимости от препарата.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, Inosine pranobex, Solanum tuberosum, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины

CHANGES OF BLOOD SERUM CYTOKINE PROFILE IN THE PATIENTS WITH PAPILLOMAVIRUS INFECTION BEFORE AND AFTER THERAPEUTIC PREGRAVID PREPARATION

Chernikova M.A.^a, Markelova E.V.^a, Nevezhkina T.A.^a,
Matyshkina L.S.^a, Tulupova M.S.^b, Knysh S.V.^a, Shevchenko K.G.^c

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

^b Paracelsus LLC, Vladivostok, Russian Federation

^c Nadezhdinskaya Central District Hospital, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Human papillomavirus is one of the most common sexually transmitted viruses. The state of the immune system is fundamental to the outcome of infectious processes of viral and bacterial genesis, thus determining the quality of pre-gravidar preparation. The purpose of present study was to perform a comprehensive analysis of pro- and anti-inflammatory cytokines in papillomavirus infection and to provide immunological assessment of therapeutic efficiency in women. Materials and methods: 137 patients with papillomavirus infection were observed, at the average age of 31 ± 2.5 years old. The study consisted of 2 stages: stage 1 included analysis of humoral innate immunity in women of the main group, distributed according to etiological factor, i.e., G-I was with papillomavirus infection (PVI); G-II presented with papillomavirus and herpetic infection (PVI + HVI 1/2 type); G-III included the patients with papillomavirus and Chlamydia infection (PVI + Trash.). At Stage 2, we performed immunological analysis of the therapeutic efficiency for PVI: in G-IA group with papillomavirus infection (PVI) we used Inosine pranobex ($n = 11$); in the IB group, Solanum tuberosum was applied ($n = 10$); in G-II A group with papillomavirus and herpes infection (PVI+HVI 1/2 type), we used Valacyclovir + Inosine pranobex ($n = 24$); in G-IIB patients Valacyclovir + Solanum tuberosum were administered ($n = 23$); for G-IIIA group with papillomavirus and chlamydia infection (PVI + Trash.) Doxycycline + Inosine pranobex were used ($n = 20$); the patients from IIIB group were treated with Doxycycline + Solanum tuberosum ($n = 19$). Determination of levels of IL-17A, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13 in blood serum was carried out using specific reagents from R&D Diagnostics Inc. (USA). Results: Before therapy, an increase in IL-17 and IL-13 ($p < 0.05$), and a pronounced deficiency of IL-12 p40 and IL-12 p70 ($p < 0.001$) were observed in blood serum of the patients. After the course of therapy, a decrease in IL-13 and an increase in IL-12 p40 and IL-12 p 70 were found. The IL-17 level remained without dynamic changes. The applied therapeutic approaches had a positive effect in all studied groups of patients, regardless of the drug administered.

Keywords: papillomavirus infection, Inosine pranobex, Solanum tuberosum, proinflammatory cytokines, antiinflammatory cytokines

Введение

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) занимает первое место по распространенности среди инфекций, передающихся половым путем. По данным Всемирной организации здравоохранения, ПВИ распространена среди всех географических и социально-экономических подгрупп по всему миру [1].

Ежегодно регистрируется более 6 млн случаев инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), но оценить истинные данные не представляется возможным, в связи с большим количеством случаев, протекающих в бессимптомной форме, при этом инфекция может в 30-50% случаев заканчиваться самоизлечением с элиминацией вируса из организма, однако данный механизм не установлен [1, 18].

Прегравидарная подготовка (ПП) является основным этапом для полноценного оплодотворения, пролонгации беременности и рождения здорового ребенка с минимальными рисками патологии плода. Качественная ПП способствует снижению рисков развития перинатальных, акушерских и неонатальных осложнений, от хромосомных нарушений, врожденных пороков развития плода, так и самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов [10, 12].

Состояние системы иммунитета является решающим фактором, которое определяет тяжесть и продолжительность воспалительных заболеваний, особенностей течения латентных вирусных инфекций, в том числе и ПВИ. Действие иммунной системы организма направлено на предотвращение персистенции и развития клинической симптоматики ПВИ. В настоящее время отсутствуют комплексные исследования системы про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациенток с ПВИ инфекцией, в том числе в ассоциациях с герпетической и хламидийной инфекцией в период подготовки к беременности [2, 6, 13].

Отсутствуют единые стандарты терапии ПВИ у женщин. Методические рекомендации и согласительные документы не позволяют однозначно ответить на вопрос о принципах выбора и эффективности противовирусной и иммуномодулирующей терапии. В научных исследованиях представлены разрозненные данные о влиянии препаратов синтетического (Inosine pranobex) и растительного (Solanum tuberosum) происхождения на показатели врожденного иммунитета [11, 19].

Цель исследования – провести комплексный анализ про- и противовоспалительных цитокинов при папилломавирусной инфекции и дать иммунологическую оценку эффективности терапии у женщин.

Материалы и методы

В исследование было включено 137 пациенток женского пола в возрасте от 19 до 44 лет (средний возраст пациенток $31 \pm 2,5$ лет). С учетом цели, исследование состояло из 2 этапов: 1-й этап – анализ особенностей гуморальных факторов врожденного иммунитета у женщин основной группы, распределенных с учетом этиологического фактора (Г-I – с папилломавирусной инфекцией (ПВИ); Г-II – с папилломавирусной и герпетической инфекцией (ПВИ + ГВИ 1/2 тип); Г-III – с папилломавирусной и хламидийной инфекцией (ПВИ + Хлам.); 2-й этап – иммунологический анализ влияния схем терапии при ПВИ (Г-IA – с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) – Inosine pranobex (n = 11), IB – Solanum tuberosum (n = 10);

Г-II А – с папилломавирусной и герпетической инфекцией (ПВИ + ГВИ 1/2 тип) – Валацикловир + Inosine pranobex (n = 24), Г-IIВ – Валацикловир + Solanum tuberosum (n = 23); Г-IIIА – с папилломавирусной и хламидийной инфекцией (ПВИ + Хлам.) – Доксициклин + Inosine pranobex (n = 20), IIIВ – Доксициклин + Solanum tuberosum (n = 19). Комплексное клинико-лабораторное исследование проводили дважды, исходно – до терапии и через один месяц после терапии, в амбулаторных условиях по единой программе, включающей клинико-функциональное, биохимическое и иммунологическое обследование с целью детализации иммунологических механизмов хронического воспаления, ассоциированного с вирусным или вирусно-бактериальным фактором урогенитального тракта женщин в прегравидарный период.

Определение в сыворотке крови уровня про- и противовоспалительных цитокинов (IL-17A, IL-12 p70, IL-12 p40, IL-13) проведено методом твердофазного ИФА с использованием специфических реактивов фирмы R&D Diagnostic Inc. (США).

Для оценки степени иммунных расстройств (СИР) до терапии и СИР через один месяц после терапии применялся метод оценки степени иммунных расстройств использовалась формула для каждой группы пациенток с ПВИ [6].

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ IBM SPSS® v. 22. Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для проверки взаимосвязи или независимости между величинами определяли коэффициент корреляции Спирмена. Ассоциативная связь показателей с признаками оценивалась с помощью отношения шансов и их 95% доверительных интервалов. Статистически достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа уровня исследованных про- и противовоспалительных цитокинов представлены в таблице 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

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ ДО И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК РАЗНЫХ ГРУПП, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. COMPARATIVE RESULTS OF THE DYNAMICS OF THE CYTOKINE PROFILE OF BLOOD SERUM BEFORE AND AFTER THERAPY IN PATIENTS OF DIFFERENT GROUPS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Indicators	Группа контроля Control group (n = 30)	Группа I ВПЧ Group I HPV (n = 21) 1	Группа II Group II ВПГ + ВПЧ HSV + HPV (n = 47) 2	Группа III ВПЧ + хлам. Group III HPV + chlamydia (n = 39) 3	Уровень достоверности (p) P-value
IL-17A до терапии, пг/мл IL-17A 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) $p_{до-IA} = 0,091$ $p_{до-IB} = 0,066$	8,91* (7,04-10,14) $p_{до-III A} = 0,12$ $p_{до-III B} = 0,24$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Inosine pranobex (A)		7,85* (7,15-8,54) $p_{IA-IB} = 0,128$	5,56* (5,06-6,60) $p_{IIA-IB} = 0,085$	9,24* (6,82-13,42) $p_{IIIA-III B} = 0,65$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
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) $p_{до-IA} = 0,006$ $p_{до-IB} < 0,001$	3,27* (1,94-3,43) $p_{до-III A} = 0,008$ $p_{до-III B} < 0,001$	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,048$ $p_{1-3} > 0,05$
Inosine pranobex (A)		9,18* (8,36-20,01) $p_{IA-IB} = 0,021$	14,36* (12,39-18,85) $p_{IIA-IB} < 0,001$	10,72* (8,67-18,43) $p_{IIIA-III B} < 0,001$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Solanum tuberosum (B)		24,45** (10,66-28,10)	34,61** (11,79-37,45)	32,77** (19,15-36,40)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
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) $p_{до-IA} = 0,008$ $p_{до-IB} = 0,007$	9,60*** (1,28-12,92) $p_{до-III A} = 0,025$ $p_{до-III B} = 0,045$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,004$
Inosine pranobex (A)		33,26** (26,43-40,12) $p_{IA-IB} = 0,038$	27,93** (18,71-34,97) $p_{IIA-IB} = 0,027$	14,22*** (1,04-16,40) $p_{IIIA-III B} = 0,028$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$
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) $p_{до-IA} = 0,006$ $p_{до-IB} = 0,031$	90,82** (69,02-141,83) $p_{до-III A} = 0,007$ $p_{до-III B} = 0,002$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,002$

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Показатели Indicators	Группа контроля Control group (n = 30)	Группа I ВПЧ Group I HPV (n = 21) 1	Группа II Group II ВПГ + ВПЧ HSV + HPV (n = 47) 2	Группа III ВПЧ + хлам. Group III HPV + chlamydia (n = 39) 3	Уровень достоверности (p) P-value
Inosine pranobex (A)		48,45* (39,30-56,80) $p_{IA-IB} = 0,45$	48,85* (43,31-54,53) $p_{IIA-IB} = 0,33$	46,21* (40,83-76,70) $p_{IIIA-IIIБ} = 0,017$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Solanum tuberosum (B)		48,62* (29,11-56,11)	53,45* (45,61-61,45)	71,8** (48,44-75,21)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$

Примечание. 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} – I 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; $p_{до-IIB}$ – 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: p_{1-2} , groups I and II – with HPV and HPV + HSV; p_{2-3} , groups I and III – with HPV + HSV and HPV + chlamydia; p_{1-3} , 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.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ КОЭФФИЦИЕНТА IL-12 p70 / IL-12 p40 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДО И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ

TABLE 2. INDICATORS OF THE IL-12 p70 / IL-12 p40 COEFFICIENT IN BLOOD SERUM BEFORE AND AFTER THERAPY

	Группа контроля Control group (n = 30)	Г-I G-I (n = 21) 1	Г-II G-II (n = 47) 2	Г-III G-III (n = 39) 3	Уровень достоверности (p) P-value
До терапии Before therapy		0,32** (0,16-0,41)	2,86*** (1,34-3,20)	0,3* (0,05-0,41)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$
Inosine pranobex (A)	0,06 (0,04-0,16)	0,27** (0,09-0,33)	0,4* (0,02-0,52)	0,75** (0,44-1,20)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$
Solanum tuberosum (B)		0,4* (0,10-0,72)	1,5*** (1,1-1,9)	2,6*** (1,7-3,3)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$

Примечание. 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.

Note. 1. Statistical significance of differences with the control group: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.
2. Statistical significance between groups: p_{1-2} , I and II groups – with HPV and HPV + HSV; p_{2-3} , II and III groups – with HPV + HSV and HPV + chlamydia; p_{1-3} , III and I groups – with HPV + chlamydia and HPV.

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 так же наиболее низким по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$) и к группе 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.

При анализе про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, через один месяц после терапии у пациенток, продемонстрирован ряд закономерностей и различий. Данные представлены в таблице 1.

В группе I при анализе содержания в сыворотке крови исследуемых цитокинов в целом выявлена тенденция к восстановлению, однако без достижения контрольных значений. При терапии Inosine pranobex (подгруппа IA) было выявлено увеличение уровней IL-12 p70 в среднем в 2 раза, IL-12 p40 – в 2,5 раза и снижение IL-13 – в 1,5 раза, относительно значений до терапии. В сыворотке крови пациенток подгруппы IB отмечена аналогичная тенденция, однако более выраженная и отличающаяся от подгруппы IA по значениям субтипов IL-12: IL-12 p70 – в 5 раз, IL-12 p40 – в 3 раза. IL-13 в среднем стал 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 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 исследуемых цитокинов в сыворотке крови. В подгруппе IIA было задокументировано существенное увеличение IL-12 p70 в среднем в 13 раз, IL-12 p40 – в 77 раз. Уровень IL-13 в сыворотке крови, напротив, снизился и стал в 1,4 раза ниже, в сравнении с показателями до терапии. В подгруппе IIB у пациенток, получавших терапию Solanum tuberosum, также были зарегистрированы подобные изменения уровня цитокинов в виде повышения в среднем – IL-12 p70 в 33 раза, IL-12 p40 – в 63 раза, и снижения IL-13 в среднем в 1,3 раза. Достоверные отличия между подгруппами были выявлены лишь в содержании IL-12 p70 и IL-12 p40 (табл. 1). Уровни цитокинов, соответ-

ствующие 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 Inosine pranobex было зафиксировано увеличение содержания IL-12 p70 в среднем в 3,2 раза, IL-12 p40 – 1,4 раза, IL-13 понизился в среднем в 1,9 раз. 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. При сравнении подгрупп между собой, выявлено большее повышение IL-12 p70 в подгруппе IIIB и IL-12 p40 – в подгруппе IIIA, и снижение содержания IL-13 в подгруппе IIIA (табл. 1).

Оценивая содержание IL-17A в сыворотке крови пациенток всех групп, не было выявлено существенных динамических изменений: цитокин сохранялся на повышенном уровне, относительно контрольных значений, вне зависимости от проведенной терапии и характера инфекции (табл. 1).

При расчете коэффициента IL-12 p70 к IL-12 p40, в сыворотке крови, были выявлены выраженные изменения (табл. 2).

Повышенный коэффициент IL-12 p70 к p40 в сыворотке крови отражает поляризацию иммунного ответа по T1 типу [16]. Особенно высокий коэффициент определен во II группе женщин до применения терапии. Данный эффект возможен за счет активности каталазы при ВПГ инфекции [14]. Каталаза должна оказывать защитный эффект на клетку, но ассоциация вирусных инфекций приводит к дефекту защитной функции и способствует патологическим изменениям. При применении терапии выявлено снижение данного коэффициента, что свидетельствует об эффективности терапии, но в подгруппе II В коэффициент был выше в сравнении с подгруппой IIA.

В III группе женщин после терапии этот коэффициент повысился как в подгруппе IIIA, так и в IIIB по сравнению с исходными данными. Это может свидетельствовать о выраженной поляризации иммунного ответа по T1 типу, что необходимо для элиминации внутриклеточных патогенов [14, 17, 20]. При применении комбинированной терапии с доксициклином, за счет прямого антимикробного действия, усиливается бактерицидный эффект и усиливает окислительный стресс [14, 17, 20]. Однако после приема курса лечения и устранения патогена, вызвавшего воспалительный процесс, окислительный стресс, возможно, снизится. Так же как и в подгруппе IIB, подгруппа IIIB имеет более высокие показате-

тели в сравнении с подгруппой IIIA, что так же можно объяснить эффектом ST.

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 индукция продукции IL-12 p70 во всех исследуемых подгруппах основных групп.

Полученные результаты до применения терапии показывают, что статистически значимое увеличение в сыворотке крови уровня IL-17A у женщин в основных исследуемых группах может говорить 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 [5, 9, 13, 15].

IL-12 секретируется, прежде всего, активированными макрофагами и влияет на иммунные клеточные реакции. Гликозилированные субъединицы p40 и p35 кодируются двумя различными, независимыми друг от друга генами. Наибольшей биологической активностью обладает гетеродимер IL-12 p70, однако клетки, продуцирующие IL-12, секретируют в большом количестве субъединицу p40, которая в свою очередь не является биологически активной. Субъединица p40 секретируется с наибольшим избытком в сравнении с p35. p40 участвует в связывании с рецептором, но p35 способствует трансдукции сигнала. Снижение уровня обоих субтипов p35 и p40 IL-12 свидетельствует о дисфункции и истощении моноцитов-макрофагов, нарушении способности стимулировать цитотоксические лимфоциты (NK и T) и индуцировать дифференцировку как T1-клеток, которые способствуют запуску клеточных механизмов защиты против внутриклеточных патогенов, так и T2-лимфоцитов, регулирующих гуморальный иммунитет [16].

Повышенный уровень IL-13 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 так же может вызывать и пролонгировать воспалительный процесс [3]. 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 в том числе IL-13 [16]. Таким образом,

участвуя в фиброгенезе, IL-13 проявляют прямую фиброгенную активность.

Повышение IL-13 и IL-17A, по нашим результатам, сопряжено с инфекционным процессом вирусно-хламидийной природы и может приводит к активации фиброгенеза, способствующего бесплодию по трубному фактору. Также повышение IL-13 отражает активацию T2 типа иммунного ответа, который патогенетически не целесообразен при внутриклеточных инфекциях [4, 8, 13]. Увеличение содержания IL-17A в сыворотке крови у пациенток всех основных групп может свидетельствовать о выраженном воспалительном процессе, тканевой реакции, при этом индуцируя хемотаксис и активацию нейтрофилов в зоне воспаления, что играет важное значение при ПВИ.

Проанализировав полученные результаты исследования после проведения, терапии установлено, что наибольшие изменения после терапии показали IL-12 p70 и IL-12 p40. В I группе пациенток IL-12 p70 и IL-12 p40 более выражено повышались при применении терапии терапии ST. Результаты II группы пациенток зарегистрировали иные данные, так терапия IP способствовала повышению уровня IL-12 p40, в то время как ST, напротив, индуцировала повышение IL-12 p70. В группе с ассоциацией вирусной и бактериальной инфекций выражено повысился IL-12 p70 при терапии ST.

При анализе результатов коэффициента IL-12 p70 / IL-12 p40 выявлено, что при применении терапии в комбинации с ST в подгруппах IIВ и IIIВ продемонстрировано его повышение в сравнении с терапией IP в подгруппах IIIA и IIIA, что свидетельствует о большей поляризации иммунного ответа по T1 типу, что предполагает возможную элиминацию внутриклеточных патогенов.

Заключение

Избыточная продукция IL-12 p40 способствует преобладанию T2-ответа за счет увеличения продукции гомодимеров IL-12 p40, которые могут служить антагонистом T1-индуцирующего цитокина IL-12 p70.

Изменение уровня субтипов IL-12 p40 в сыворотке крови приводило к увеличению молекулярного отношения IL-12 p70 к p40, как выявило наше исследование. Мономерные субъединицы IL-12 p40 могут образовывать более стабильные гомодимеры IL-12 p40, которые, как известно, связываются с рецептором IL-12β1 и служат антагонистами для IL-12 p70. Субъединицы IL-12 p40 также связываются с p19, образуя гетеродимер p40 / p19, известного как IL-23, который имеет биоактивность, аналогичную IL-12, но он не анализировался в нашем исследовании. По-

сколькo известно, что IL-23 связывает рецептор IL-12 β 1, возможно, что усиленная продукция гомодимеров IL-12 p40, вызванная окислительным стрессом, приводит к ингибированию активности этого цитокина [16].

Во всех исследуемых группах пациенток применение терапии оказало положительный эффект вне зависимости от препарата. Таким образом, во всех группах установлено повышение IL-12 и его субтипов p70 и p40, а так же снижение IL-13. Уровень IL-17A оставался высоким после терапии без статистически значимой разницы между подгруппами.

Анализ коэффициента IL-12 p70/IL-12 p40 показал, что при применении терапии в комбинации с ST, в группах с вирусными и бактери-

альной ассоциациями (ПВ и ППВ), коэффициент повышался более существенно. Выявлена поляризация иммунного ответа по T1 типу.

Благодарности

Авторы выражают признательность ректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Шуматову Валентину Борисовичу, первому проректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Транковской Лидии Викторовне, проректору ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России Елисеевой Екатерине Валерьевне, а также научному отделу ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России в лице руководителя Поддубного Евгения Александровича, за поддержку исследования в рамках программы кадрового резерва.

Список литературы / References

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнева 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., Краснополяский 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. Vaccinal Prevention of the Diseases Caused by Human Papillomavirus: Evidence-Based Medicine. Review of Clinical Guidelines. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Issues of Modern Pediatrics*, 2017, Vol. 16, no. 2, pp. 107-117. (In Russ.)]
2. Барановская Е.И. Генотипы вируса папилломы человека у беременных // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2012. № 3. С. 56-62. [Baranovskaya E.I. Human papillomavirus genotypes in pregnant women. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2012, no. 3, pp. 56-62. (In Russ.)]
3. Варламов Е.Е., Пампура Е.Е., Сухороков А.Н. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита // 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. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В., Алешкин А.В., Метельская В.А., Гречишников О.Г., Байракова А.Л., Егорова Е.А., Урбан Ю.Н., Евсегнеева И.В., Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет // Иммунология, 2015. Т. 36, № 5. С. 290-295. [Karaulov A.V., Afanasyev S.S., Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Afanasyev M.S., Nesvizskiy Yu.V. Aleshkin A.V., Metel'skaya V.A., Grechishnikova O.G., Bayrakova A.L., Egorova E.A., Urban U.N., Evsegneeva I.V. Microflora, colonization resistance of mucous membranes and mucosal immunity. *Immunologiya = Immunologiya*, 2015, Vol. 36, no. 5, pp. 290-295. (In Russ.)]
5. Караулов А.В., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В., Афанасьев С.С., Воропаева Е.А., Борисова О.Ю., Воропаев А.Д., Борисова А.Б. 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., Voropaeva E.A., Borisova O.Yu., Voropaev A.D., Borisova A.B. Microbial pathogens in urogenital infection of pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2019, no. 6, pp. 13-20. (In Russ.)]
6. Караулов А.В., Земсков А.М., Земсков В.М. Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИА, 2002. 650 с. [Karaulov A.V., Zemskov A.M., Zemskov V.M. Clinical immunology and allergology]. Moscow: MIA, 2002. 650 p.

7. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2016. № 2. С. 11-22. [Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2016, no. 2, pp. 11-22. (In Russ.)]
8. Маркелова Е.В., Тулупова М.С., Хамошина М.Б., Чепурнова Н.С., Невежжина Т.А. Роль мужского фактора при невынашивании беременности // Проблемы репродукции, 2020. Т. 26, № 4. С. 85-90. [Markelova E.V., Tulupova M.S., Khamoshina M.B., Chepurnova N.S., Nevezhkina T.A. The role of the male factor in miscarriage. *Problemy reproduktivnoy = Problems of Reproduction*, 2020, Vol. 26, no. 4, pp. 85-90. (In Russ.)]
9. Мельников В.Л., Митрофанова Л.В., Мельников Л.В. Аутоиммунные заболевания: учебное пособие. Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. 68 с. [Melnikov V. L., Mitrofanova L.N., Melnikov L.V. Autoimmune diseases: textbook]. Penza: Publishing House of PSU, 2015. 68 p.
10. Радзинский В.Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: StatusPraesens, 2016. 80 с. [Radzinsky V.E. Pregravidar preparation: clinical protocol]. Moscow: StatusPraesens, 2016. 80 p.
11. Самощенко И.Ф., Гаранкина Р.Ю., Бобкова Е.А., Омелченко А.А. Изучение ассортимента противовирусных лекарственных препаратов с углубленным товароведческим анализом препарата «Нормомед» // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки, 2021. № 1 (22). С. 41-51. [Samoshchenko I.F., Garankina R.Y., Bobkova E.A., Omelchenko A.A. The study of the assortment of antiviral drugs with an in-depth commodity analysis of the drug "Normomed". *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Seriya: Meditsinskie nauki = M. Ammosov Bulletin of the Northeastern Federal University. Series: Medical Sciences*, 2021, no. 1 (22), pp. 41-51. (In Russ.)]
12. Соснова Е.А. Прегравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2011. № 5 (10). С. 4-8. [Sosnova E.A. Pregravidar preparation of patients with viral infections. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2011, no. 5 (10), pp. 4-8. (In Russ.)]
13. Хайтов 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.
14. Harpur C.M., Kato Yu., Dewi S.T., Stankovic S., Johnson D.N., Bedoui S., Whitney P.G., Lahoud M.H., Caminschi I., Heath W.R., Brooks A.G., Gebhardt T. Classical Type 1 Dendritic Cells Dominate Priming of Th1 Responses to Herpes Simplex Virus Type 1 Skin Infection. *J. Immunol.*, 2019, Vol. 20, no. 3, pp. 653-663.
15. Huang X.L., Zhang L., Duan Y., Wang Y.J., Wanga J. Association of pentraxin 3 with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Med. Res.*, 2016, Vol. 47, no. 3, pp. 223-231.
16. Marks E., Naudin C., Nolan G., Goggins B.J., Burns G., Mateer S.W., Latimore J.K., Minahan K., Plank M., Foster P.S., Callister R., Veysey M., Walker M.M., Talley N.J., Radford-Smith G., Keely S. IL-12p40 by HIF controls Th1/Th17 responses to prevent mucosal inflammation. *Mucosal Immunol.*, 2017, Vol. 10, no. 5, pp. 1224-1236.
17. Mezouar S., Lepidi H., Osman O.I., Gorvel J-P, Raoult D., Mege J-L., Bechah Y. T-Bet Controls Susceptibility of Mice to Coxiella burnetii Infection. *Front. Microbiol.*, 2020, Vol. 11, 1546. doi: 10.3389/fmicb.2020.01546.
18. Pereira N., Kucharczyk K.M., Estes J.L., Gerber R.S., Lekovich J.P., Elias R.T., Spandorfer S.D. Human papillomavirus infection, infertility, and assisted reproductive outcomes. *J. Pathog.*, 2015, Vol. 2015, 578423. doi: 10.1155/2015/578423.
19. Sliva J., Pantartzis C.N., Votava M. Inosine pranobex: a key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. *Adv. Ther.*, 2019, Vol. 36, no. 8, pp. 1878-1905.
20. Zhu X., Zhu J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 21, 8011. doi: 10.3390/ijms21218011.

Авторы:

Черникова М.А. — ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток

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

Authors:

Chernikova M.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

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

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

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

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

Шевченко К.Г. — врач — акушер-гинеколог КГБУ «Надеждинская центральная районная больница», г. Владивосток, Россия

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

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

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

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

Shevchenko K.G., Obstetrician-Gynecologist, Nadezhdinsky Central District Hospital, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 01.07.2022

Отправлена на доработку 26.07.2022

Принята к печати 28.07.2022

Received 01.07.2022

Revision received 26.07.2022

Accepted 28.07.2022