

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ИЗ СЕМЕЙНЫХ ПАР

© 2018 г. Д. А. Маркеева, Л. Ф. Телешева, О. В. Лысенко, Е. Д. Байсакалова

*ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Поступила: 04.05.2018. Принята: 11.06.2018

Важную роль в канцерогенезе при ПВИ, как у женщин, так и у мужчин играет иммунная система. В данном исследовании с высокой установленной точностью классификации методом дискриминантного анализа было установлено, что у женщин из семейных пар с ВПЧ ВКР итоговая функция позволяет определить прогноз результативности элиминации вируса после проведенного лечения в результате подстановки значения функционального резерва нейтрофилов цервикальной слизи в функцию, при этом итоговый результат сравнивается со значениями центроидов 1,163 и $-0,263$, т.е. при большем значении последнего ВПЧ ВКР не обнаруживается ($p < 0,002$). У мужчин из семейных пар при подстановке в аналогичную формулу функции данных абсолютной жизнеспособности нейтрофилов, функционального резерва нейтрофилов эякулята и вирусной нагрузки значения центроидов укладываются в значения 11,700 и $-1,003$ и ВПЧ ВКР не обнаруживается при большем значении итогового результата ($p < 0,001$).

Ключевые слова: ВПЧ, иммунитет, семейные пары

DOI: 10.31857/S102872210002410-6

Адрес: 454092, Челябинск, Научно-образовательный центр «Проблемы фундаментальной медицины», ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России Маркеева Диана Андреевна
Тел.: +79227290946, E-mail: justdi@mail.ru

Авторы:

Маркеева Д. А., старший лаборант Научно-образовательного центра «Проблемы фундаментальной медицины», ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия;

Телешева Л. Ф., д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия;

Лысенко О. В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия;

Байсакалова Е. Д., лаборант Научно-образовательного центра «Проблемы фундаментальной медицины», ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) был идентифицирован, как необходимый фактор для развития доинвазивного и инвазивного рака нижних отделов половых органов, включая рак полового члена у мужчин и рак шейки матки у женщин [1].

Наиболее точное понимание злокачественной трансформации и эпидемиологической информации при папилломавирусной инфекции (ПВИ) привело к разработке стратегий скрининговых программ для женщин, однако, в настоящее время нет ни эффективного лечения, ни стратегии борьбы с ВПЧ-инфекцией для мужчин [2–4].

Ранее разработанные тесты на выявление онкогенных типов ВПЧ позволили предсказать риск развития рака шейки матки в будущем [3]. В настоящее время разрабатываются алгоритмы прогнозирования течения ПВИ с возможностью перехода инфекции в неоплазию цервикального канала [1–3, 5]. Так, Kang M. И Lagakos S. W. (2007 г.) изучали возможность использования наличия ВПЧ в качестве суррогатной конечной точки в испытаниях вакцины против вируса. Позже они разрабатывали непрерывный многоплановый Полумарковский метод для анализа полученных данных после вакцинации, при этом для параметризации процесса использовались функции интенсивности перехода между состояниями инфекции при ВПЧ-16 типе

и клиническим состоянием — цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) [5].

Поскольку риск инфицирования ВПЧ ВКР и развитие рака шейки матки у женщин в значительной степени зависит от их половых партнеров — мужчин, более глубокое понимание естественного течения инфекции ВПЧ у последних имеет решающее значение для профилактики рака шейки матки [2–4]. Мужчины являются не только переносчиками, но они также могут играть важную роль в профилактике заболеваний, связанных с ВПЧ [3, 4].

Изучение особенностей течения ПВИ у мужчин может способствовать не только повышению понимания развития канцерогенеза у женщин при наличии инфекции, но и получению знаний о потенциальном рецидиве инфекции после лечения [1–4]. В свою очередь, установление прогноза выздоровления при ПВИ может повысить эффективность своевременного назначения лечебных мероприятий, что будет способствовать профилактике канцерогенеза на ранних стадиях заболевания, как у женщин, так и у мужчин.

Цель данного исследования — установить критерии прогноза течения ПВИ женщин и мужчин из семейных пар, используя иммунологические показатели секретов уrogenитального тракта до и после терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом настоящего исследования стали 38 супружеских пар с ВПЧ ВКР, являющиеся постоянными половыми партнерами в течение 3-х и более лет. ДНК онкогенных типов вируса в клиническом материале определяли методом ПЦР в режиме «реального времени». При обнаружении и количественном определении с последующим построением калибровочной кривой и подсчетом концентрации ДНК ВПЧ применяли реакцию амплификации ДНК-калибраторов.

Клинические проявления инфекции, вызванной высоко канцерогенными типами ВПЧ, у 38 женщин определяли при гинекологическом обследовании, включающем осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки при помощи зеркал. С диагностической целью для обнаружения незначительных образований и субклинической формы ПВИ у женщин осуществлялась простая и расширенная кольпоскопия.

С целью объективной топической диагностики субклинического течения инфекции всем

мужчинам из 38 семейных пар проводилась пенископия.

Для оценки иммунологических показателей у мужчин исследовали эякулят, у женщин — цервикальную слизь. Проводили изучение количества и функциональной активности нейтрофилов (фагоцитарную и лизосомальную активности, внутриклеточный кислородзависимый метаболизм оценивали с помощью НСТ-теста), а также определяли уровни цитокинов (IL-2, IL-8, TNF- α , IL-10, IL-4, IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , RAIL-1) и секреторного IgA посредством трехфазного ИФА на тест-системах ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

Все пациенты получали 28-дневный курс терапии изопринозином по 1000 мг 3 раза в сутки. Забор материала производился до лечения, через 3 и 6 месяцев после лечения.

Для построения прогностической формулы был проведен дискриминантный анализ, определена Величина λ -Уилкса, установлены значения функции в центроидах. Во всех случаях различия, связи и зависимости считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 8.0 for Windows 7».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявленные в процессе проведенного исследования иммунологические и вирусологические изменения у женщин и мужчин из семейных пар с ВПЧ ВКР позволили нам рассчитать ведущие маркеры для прогностического определения течения ПВИ и эффективности ее лечения. В результате того, что были установлены показатели секреторного иммунитета, достоверно оказывающие влияние на результат лечения, у половых партнеров из семейных пар с ВПЧ ВКР был проведен дискриминантный анализ факторов локального иммунитета в соответствии с результатом лечения (элиминация ВПЧ и улучшение клинической симптоматики).

В связи с неполной элиминацией ВПЧ ВКР через 6 месяцев после проведенной терапии, сохранением клинической формы ПВИ и выявленной динамикой иммунологических показателей секретов уrogenитального тракта женщин и мужчин, был проведен дискриминантный анализ, вычислена величина λ -Уилкса, определены значения функции в центроидах.

В результате распределения женщин из семейных пар на 2 группы: с сохранением ВПЧ ($n=7$) и отсутствием вируса ($n=31$) с соответ-

ствующей корреляцией прогноза равной 0,494 итоговая функция получила следующий вид:

$$ВПЧ=3,081fint - 4,692, \text{ где}$$

Fint – функциональный резерв нейтрофилов цервикальной слизи.

Значения функции в центроидах приведены в таблице 1.

Таблица 1. Функции в центроидах групп женщин из семейных пар после терапии

Группа женщин	Function
ВПЧ ВКР не обнаружено	1,163
ВПЧ ВКР обнаружен	-0,263

Точность статистики классификаций составила 100% (38 из 38 наблюдений классифицированы корректно).

Итоговая функция позволяет определить прогноз результативности эрадикации ВПЧ при лечении инозин пранобексом женщин из семейных пар при подстановке значения функционального резерва нейтрофилов цервикальной слизи в формулу функции. Итоговый результат сравнивается со значениями центроидов 1,163 и -0,263. Величина λ -Уилкса составляет 0,756 при значимости менее 0,002, что говорит о высокой точности классификации.

Мы осуществили расчет аналогичной функции при различных формах ПВИ у женщин через 3 и 6 месяцев после лечения (1 и 2 контроль соответственно).

В результате анализа при 1 контроле через 3 месяца женщин с латентной формой ПВИ (n=5) с достаточно высокой корреляцией прогноза равной 0,686, была рассчитана следующая функция:

$$\text{Латентная форма ПВИ, 1 контроль} = -0,112fint^1 + 0,141fint^2 + 1,326, \text{ где}$$

Fint¹ – это активность фагоцитоза цервикальной слизи,

Fint² – это лизосомальная активность цервикальной слизи.

Точность статистики классификаций составила 94,7%.

Полученная формула позволяет определить основные иммунологические маркеры при сохраняющейся латентной форме ПВИ у женщин при подстановке значений активности фагоцитоза нейтрофилов и лизосомальной активности клеток цервикальной слизи в формулу функции. Конечный результат сравнивается со значениями

центроидов -0,357 и 2,356. Величина λ -Уилкса составляет 0,530 при значимости менее 0,001, что говорит о высокой точности классификации.

Аналогичная функция была рассчитана и при субклинической форме ПВИ у женщин:

$$\text{Субклиническая форма ПВИ, 1 контроль} = 0,107fint^1 - 0,074fint^2 + 0,664fint^3 + 0,205, \text{ где}$$

Fint¹ – абсолютное количество лейкоцитов цервикальной слизи,

Fint² – лизосомальная активность цервикальной слизи,

Fint³ – вирусная нагрузка.

Точность статистики классификаций составила 92,1%.

Данная функция позволяет определить основные иммунологические маркеры показателей при сохраняющейся субклинической форме ПВИ у женщин при подстановке значения абсолютного количества лейкоцитов, лизосомальной активности клеток цервикальной слизи и вирусной нагрузки в формулу. Итоговый результат сравнивается со значениями центроидов -0,626 и 3,338. Величина λ -Уилкса составляет 0,312 при значимости менее 0,001, что говорит о средней точности классификации, однако каноническая корреляция составляет 0,829, что подтверждает высокую зависимость данных.

При расчете формулы ПВИ у женщин через 6 месяцев после терапии с вновь выявленной латентной формой, анализ данных укладывался со средним значением канонической корреляции 0,477 в следующую формулу:

$$\text{Латентная форма ПВИ, 2 контроль} = 0,796fint - 0,429, \text{ где}$$

Fint – вирусная нагрузка.

Точность статистики классификаций составила 89,5%.

Расчеты позволяют выявить основные маркеры латентной формы ПВИ у женщин после 6 месяцев проведенной терапии при подстановке значения вирусной нагрузки в формулу функции. Результат сравнивается со значениями центроидов -0,154 и 1,802. Величина λ -Уилкса составляет 0,773 при значимости менее 0,002, что говорит о высокой точности классификации.

Аналогичный анализ был произведен с женщинами на 2ом контроле, у которых при осмотре зарегистрировалась субклиническая форма ПВИ (n=4). Формула при этом имела следующий вид:

$$\text{Субклиническая форма ПВИ, 2 контроль} = 2,289fint^1 + 0,638fint^2 - 3,829, \text{ где}$$

$Fint^1$ – функциональный резерв нейтрофилов,
 $Fint^2$ – вирусная нагрузка.
 Точность статистики классификаций составила 94,7%

Представленная функция позволяет определить прогноз результативности субклинической формы при лечении инозин пранобексом женщин из семейных пар при подстановке значения функционального резерва нейтрофилов цервикальной слизи и вирусной нагрузки в формулу функции. Итоговый результат сравнивается со значениями центроидов 0,355 и 3,015. Величина λ -Уилкса составляет 0,470 при значимости менее 0,001, при значении 0,728 канонической корреляции, что говорит о высокой точности классификации.

В ходе распределения мужчин из семейных пар, после проведенной терапии через 6 месяцев на 2 группы: с сохранением ВПЧ (n=3) и отсутствием вируса (n=35), с корреляцией прогноза равной 0,962 итоговая функция получила следующий вид:

$$ВПЧ = -0,242fint^1 + 2,068fint^2 + 3,362fint^3 - 3,8693, \text{ где}$$

$Fint^1$ – абсолютная жизнеспособность нейтрофилов эякулята,
 $Fint^2$ – функциональный резерв нейтрофилов эякулята,
 $Fint^3$ – вирусная нагрузка.

Значения функции в центроидах приведены в **таблице 2**.

Таблица 2. Функции в центроидах групп мужчин из семейных пар после терапии

Группа мужчин	Function
ВПЧ ВКР не обнаружено	11,702
ВПЧ ВКР обнаружен	-1,003

Точность статистики классификаций составила 100% (38 из 38 наблюдений классифицированы корректно).

Данная функция позволяет определить прогноз результативности эрадикации ВПЧ при лечении инозин пранобексом мужчин из семейных пар при подстановке значений абсолютной жизнеспособности нейтрофилов, функционального резерва нейтрофилов эякулята и вирусной нагрузки в формулу. Итоговый результат сравнивается со значениями центроидов 11,700 и -1,003. Величина λ -Уилкса составляет 0,470 при значимости менее 0,001, что говорит о средней точности классификации.

Также как у женщин, мы провели дискриминантный анализ основных иммунологических показателей эякулята при различных формах ПВИ у мужчин через 3 и 6 месяцев после лечения (1 и 2 контроль соответственно).

В ходе анализа при 1 контроле через 3 месяца мужчин с латентной формой ПВИ (n=3) с достоверной канонической корреляцией прогноза равной 0,645, образовалась следующая функция:

$$\text{Латентная форма ПВИ, 1 контроль} = 0,001fint^1 + 0,823fint^2 - 1,265, \text{ где}$$

$Fint^1$ – RAIL-1 эякулята,
 $Fint^2$ – вирусная нагрузка.
 Точность статистики классификаций составила 92,1%.

Представленная функция позволяет определить наличие латентной формы ПВИ, торпидной к лечению, у мужчин при подстановке значения RAIL-1 эякулята и вирусной нагрузки в формулу. Итоговый результат сравнивается со значениями центроидов -0,241 и 2,806. Величина λ -Уилкса составляет 0,584 при значимости менее 0,001, что говорит о высокой точности классификации.

Подобная формула рассчитывалась при субклинической форме ПВИ у мужчин и имела следующий вид:

$$\text{Субклиническая форма ПВИ, 1 контроль} = 1,100fint - 0,545, \text{ где}$$

$Fint$ – это вирусная нагрузка.
 Точность статистики классификаций составила 94,7%.

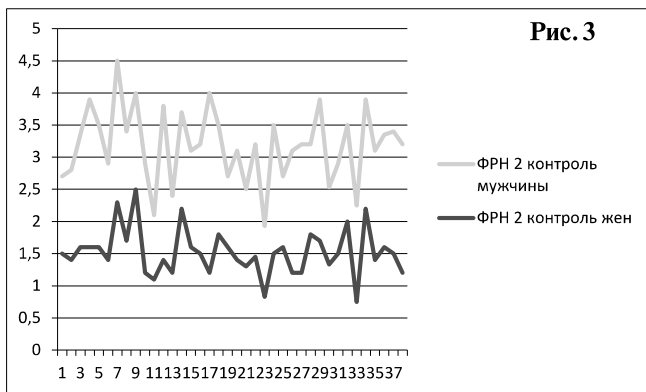
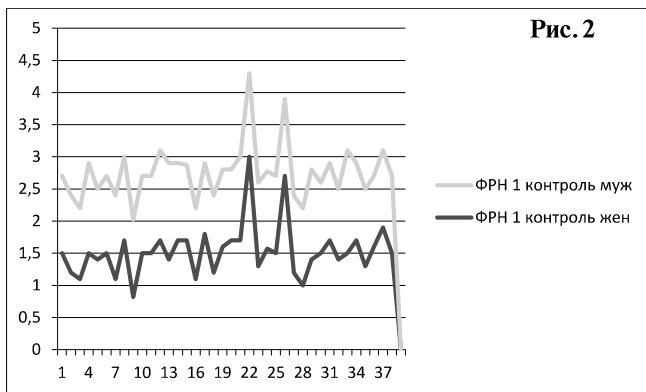
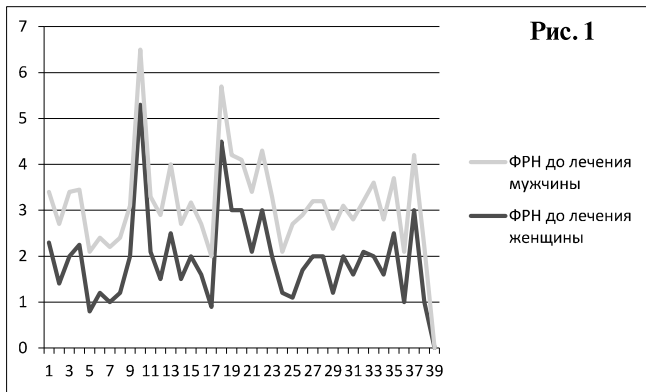
Функция позволяет определить основные иммунологические маркеры показателей при субклинической форме ПВИ у мужчин при подстановке значения вирусной нагрузки в формулу. Итоговый результат сравнивается со значениями центроидов -0,261 и 4,689. Величина λ -Уилкса составляет 0,437 при значимости менее 0,001, что говорит о средней точности классификации, однако каноническая корреляция составляет 0,750, что подтверждает высокую зависимость данных.

При расчете формулы ПВИ у мужчин через 6 месяцев после терапии с вновь выявленной латентной формой, анализ данных укладывался со средним значением канонической корреляции 0,473 в следующую формулу:

$$\text{Латентная форма ПВИ, 2 контроль} = 2,786fint - 4,623, \text{ где}$$

$Fint$ – функциональный резерв нейтрофилов эякулята.
 Точность статистики классификаций составила 94,7%.

Расчеты позволяют выявить латентную форму ПВИ у мужчин при подстановке значения функционального резерва нейтрофилов эякулята в формулу. Итоговый результат сравнивается со значениями центроидов $-0,086$ и $3,178$. Величина λ -Уилкса составляет $0,776$ при значимости менее $0,003$, что говорит о высокой точности классификации.



Как видно на рисунке 1, изменения уровней функционального резерва нейтрофилов изучаемых секретов до лечения имеют аналогичный график кривой у партнеров из супружеских пар. Похожие очертания кривых обнаруживаются у обоих партнеров через 3 и 6 месяцев после терапии (рис. 2 и 3)

Аналогичный анализ был произведен с мужчинами на 2-ом контроле, у которых при осмотре зарегистрировалась субклиническая форма ПВИ ($n=2$). Формула при этом имела следующий вид:

$$\text{Субклиническая форма ПВИ, 2 контроль} = -0,916fint^1 - 0,023fint^2 + 2,554fint^3 + 2,943,$$

$fint^1$ — функциональный резерв нейтрофилов эякулята,

$fint^2$ — IL4 эякулята,

$fint^3$ — вирусная нагрузка.

Точность статистики классификаций составила 100%

Итоговая функция позволяет определить прогноз результативности субклинической формы при лечении инозин пранобексом мужчин из семейных пар при подстановке значения функционального резерва нейтрофилов эякулята, IL-4 эякулята и вирусной нагрузки в формулу. Итоговый результат сравнивается со значениями центроидов $-0,644$ и $11,590$. Величина λ -Уилкса составляет $0,113$ при значимости менее $0,001$, при значении $0,942$ канонической корреляции, что говорит о достаточно высокой точности классификации.

При анализе полученных данных, было выявлено, что как у женщин, так и у мужчин значимым маркером элиминации ВПЧ являлся показатель функционального резерва нейтрофилов изучаемых секретов. С целью определения зависимости течения ПВИ у обоих партнеров из семейных пар, мы изучали зависимость изменений уровня показателя до лечения супругов и при контрольных исследованиях через 3 и 6 месяцев после лечения.

Как видно на рисунке 1, изменения уровней функционального резерва нейтрофилов изучаемых секретов до лечения имеют аналогичный график кривой у партнеров из супружеских пар. Похожие очертания кривых обнаруживаются у обоих партнеров через 3 и 6 месяцев после терапии (рис. 2 и 3).

ОБСУЖДЕНИЯ И ВЫВОДЫ

С высокой установленной точностью классификации методом дискриминантного анализа было выявлено, что у женщин из семейных пар с ВПЧ ВКР итоговая функция позволяет определить прогноз результативности элиминации вируса после проведенного лечения в результате подстановки значения функционального резерва нейтрофилов цервикальной слизи в функцию, при этом итоговый результат сравнивается

со значениями центроидов 1,163 и $-0,263$, т.е. при большем значении последнего ВПЧ ВКР не обнаруживается ($p < 0,002$). У мужчин из семейных пар при подстановке в аналогичную формулу функции данных абсолютной жизнеспособности нейтрофилов, функционального резерва нейтрофилов эякулята и вирусной нагрузки значения центроидов укладываются в значения 11,700 и $-1,003$ и ВПЧ ВКР не обнаруживается при большем значении итогового результата ($p < 0,001$). Так же было установлено, что динамика уровней функционального резерва нейтрофилов изучаемых секретов женщин и мужчин из семейных пар с ВПЧ ВКР до и после лечения носят линейный характер изменений.

При расчете методом дискриминантного анализа прогноза выздоровления при различных формах ПВИ у женщин с ВПЧ ВКР, было установлено, что при латентном течении инфекции уже через 3 месяца после проведенного лечения с достаточно высокой корреляцией можно рассчитать функцию с использованием уровней показателей активности фагоцитоза нейтрофилов и лизосомальной активности клеток цервикальной слизи ($p < 0,001$).

В свою очередь, при субклинической форме на исход выздоровления оказывают влияние значения абсолютного количества лейкоцитов, лизосомальной активности клеток цервикальной слизи и вирусной нагрузки с достаточно высокой зависимостью данных $p < 0,001$.

При анализе женщин с ВПЧ ВКР через 6 месяцев после лечения значимыми показателями для расчета прогноза выздоровления при латентной форме инфекции был уровень вирусной нагрузки, при субклиническом течении ПВИ — значения функционального резерва нейтрофилов цервикальной слизи и вирусной нагрузки ($p < 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно).

В результате расчета методом дискриминантного анализа прогноза выздоровления при различных формах ПВИ у мужчин с ВПЧ ВКР, было выявлено, что уже через 3 месяца после проведенного лечения при латентной форме ПВИ с достаточно высокой корреляцией ($p < 0,001$) можно рассчитать функцию с использованием количества RAIL-1 эякулята и вирусной нагруз-

ки, а при субклинической — используя уровень вирусной нагрузки.

Через 6 месяцев после терапии ведущим показателем в расчете выздоровления у мужчин с латентной формой ПВИ является значение функционального резерва нейтрофилов эякулята. В свою очередь, выздоровление при субклинической форме инфекции у мужчин из семейных пар с ВПЧ ВКР при величине λ -Уилкса 0,113 ($p < 0,001$) зависит от уровней функционального резерва нейтрофилов эякулята, IL-4 эякулята и вирусной нагрузки.

Таким образом, установленные в ходе проведенных исследований, иммунологические показатели локального иммунитета женщин и мужчин из семейных пар, позволяют дифференцированно подходить к тактике ведения обоих партнеров и повысить эффективность лечебных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kong X., Wang M. C., Gray R. Analysis of longitudinal multivariate outcome data from couples cohort studies: application to HPV transmission dynamics. *J Am Stat Assoc.* 2015, 1, 110(510), 472–485.
2. Garolla A., Pizzol D., Vasoin F., et al. Counseling reduces HPV persistence in coinfected couples. *J Sex Med.* 2014. 11(1), 127–35.
3. Абрамовских О. С., Телешева Л. Ф., Долгушина В. Ф. Иммунологические критерии прогноза течения цервикальной патологии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2015. 3. 8–13. [Абрамовских О. С., Телешева Л. Ф., Долгушина В. Ф. Immunological criteria for predicting the course of cervical pathology associated with papillomavirus infection. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2015. 3, 8–13.]
4. Лысенко О. В., Телешева Л. Ф., Троянова А. В. Папилломавирусная инфекция у семейных пар: заметки к теме. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2013. 8. 3 (26), 49–55. [Lysenko O. V., Telesheva L. F., Troyanova A. V. Papillomavirus infection in married couples: notes to the topic. *Modern problems of dermatovenereology, immunology and medical cosmetology.* 2013. 8(3), (26), 49–55].
5. Kang M., Lagakos S. W. Statistical methods for panel data from a semi-Markov process, with application to HPV // *Biostatistics.* 2007. Т. 8(2). P.:252–64.

PREDICTION OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION BY AFTER THERAPY OF WOMEN AND MEN FROM FAMILY COUPLES

© 2018 D. A. Markeeva, L. F. Telesheva, O. V. Lysenko,
E. D. Baisakalova

State budgetary educational institution of higher professional education "South Ural State Medical University", of Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

Received: 04.05.2018. **Accepted:** 11.06.2018

An important role in carcinogenesis in both women and men is played by the immune system. With a high established classification accuracy by the method of discriminant analysis was revealed that in women from married couples with HPV VKR the final function allows to determine the prognosis of the effectiveness of the elimination of the virus after the treatment as a result of substituting the value of the functional reserve of neutrophils of cervical mucus in the function, while the final result is compared with the values of centroids 1.163 and -0.263 , i.e. at a higher value of the last HPV, stimulation is not detected ($p < 0.002$). In men from married couples, when substituting in the analogous formula the functions of the absolute neutrophil viability, the functional reserve of the neutrophils of the ejaculate, and the viral load, the centroid values fit into the values 11,700 and $-1,003$ and the HPV of stimulation is not detected at a higher value of the final result ($p < 0.001$).

Key words: HPV, immunity, couples

Authors:

Markeeva D. A., ✉ senior laboratory assistant of the Scientific and Educational Center "Problems of Fundamental Medicine", South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

454092, Chelyabinsk, Scientific and Educational Center "Problems of Fundamental Medicine", South Ural State Medical University. Phone.: +79227290946, **E-mail:** justdi@mail.ru;

Telesheva L. F., MD, professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

Lysenko O. V., MD, professor of the Department of Dermatovenereology, South Ural state medical University, Chelyabinsk, Russia;

Baisakalova E. D., laboratory assistant of the Scientific and Educational Center "Problems of Fundamental Medicine", South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.