

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ МОНОИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И СОЧЕТАННОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ И УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.А. Савченко¹, В.Б. Цхай², Д.Ю. Круглова^{1,2}, А.Г. Борисов¹

¹ ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия

² ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия

Резюме. Целью исследования явилось изучение особенностей состояния клеточного и гуморального иммунитета и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у женщин с моноинфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ) и при сочетании папилломавирусной инфекции (ПВИ) и урогенитальных инфекций (УГИ). Установлено, что при сочетанной ПВИ и УГИ у женщин выявляются более выраженные нарушения в иммунной системе, чем при моноинфекции ВПЧ. Только у больных сочетанной ПВИ и УГИ снижается содержание общих лимфоцитов, Т-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Со стороны гуморального иммунитета при сочетанной ПВИ и УГИ выявляется повышение концентрации IgM, уровня его относительного синтеза и содержания циркулирующих иммунных комплексов. Независимо от типа инфекции у женщин выявляется снижение содержания CD4⁺-лимфоцитов, NK-клеток, повышение количества $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, а также увеличение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови. Однако при сочетанной ПВИ и УГИ выявляется ингибирующее влияние на резервные возможности фагоцитирующих клеток.

Ключевые слова: лимфоциты, нейтрофильные гранулоциты, моноинфекция, сочетанная инфекция, хемилюминесцентная активность.

Введение

В последние годы проблема генитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) приобрела особую значимость, что обусловлено высокой контагиозностью, широкой распространенностью и онкогенным потенциалом возбудителя инфекции — вируса папилломы человека (ВПЧ) [8, 9, 11, 16]. Однако в связи с общностью путей передачи ПВИ и возбудителей других урогенитальных инфекций (УГИ) возможно нередкое их сочетание. При этом доказано, что УГИ оптимизируют условия для персистенции

ВПЧ. Смешанная инфекция труднее поддается лечению, так как в организме развиваются более выраженные и глубокие изменения, что с большей вероятностью приводит к развитию дисплазии и раку шейки матки [1, 26, 28].

Ключевую роль в патогенезе ПВИ и УГИ играет иммунная система. Установлено, что при ПВИ развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы: отмечается снижение показателей Т-клеточного иммунитета, понижена функциональная активность NK-клеток и концентрация основ-

Авторы:

Савченко А.А., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия;

Цхай В.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

Круглова Д.Ю., ассистент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

Борисов А.Г., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия.

Адрес для переписки:

Савченко Андрей Анатольевич
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г,
НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.
Тел./факс: 8 (391) 228-06-83. E-mail: aasavchenko@yandex.ru

поступила в редакцию 23.06.2014
принята к печати 02.07.2014

© Савченко А.А. и соавт., 2014

ных классов иммуноглобулинов [3, 10, 25]. Однако как изменяются показатели иммунной системы при сочетании ПВИ и УГИ практически не изучено. Слабо исследованы изменения и функциональной активности фагоцитирующих клеток [17].

Целью исследования явилось изучение особенностей состояния клеточного и гуморального иммунитета и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у женщин с моноинфекцией ВПЧ и при сочетании ПВИ и УГИ.

Материалы и методы

Обследовано 65 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет), обратившихся в женскую консультацию Дорожной клинической больницы ст. Красноярск за период с 2007 по 2009 г. Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, включающее цитологический, кольпоскопический методы обследования, определение уrogenитальных инфекций бактериологическим методом и методом ПЦР. По показаниям проводилась биопсия шейки матки с последующим гистологическим исследованием. У 28 женщин диагностирована моноинфекция ВПЧ. У 37 пациенток — сочетанная папилломавирусная и уrogenитальная инфекция: у 21 (56,8%) женщин выявлялась *Ureaplasma* spp., у 3 (8,1%) — *M. genitalium*, у 1 (2,7%) — *C. trachomatis*, у 4 (10,8%) — *Ureaplasma* spp. + *M. genitalium*, у 7 (18,9%) — *Ureaplasma* spp. + *C. trachomatis*, у 1 (2,7%) — *Ureaplasma* spp. + *C. trachomatis* + *M. genitalium*. В качестве контроля обследовано 78 здоровых женщин аналогичного возрастного диапазона. Все исследования выполнялись в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании и использование персональных данных.

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием цитометра «FC-500» (Beckman Coulter, США). Для окрашивания лимфоцитов использовали следующие меченные флуорохромом моноклональные антитела: CD45-FITC, CD4-RD1, CD8-ECD, CD3-PC5, CD19-PE, CD16-PE и CD56-PC5 (Beckman Coulter, США). Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [22]. Лизис эритроцитов про-

водили по безотмывочной технологии с использованием реагента «VersLyse» (Beckman Coulter, США). В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов. Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли соотношение $CD4^+/CD8^+$. Дубль-негативную популяцию Т-лимфоцитов ($CD3^+CD4^-CD8^-$) определяли как $\gamma\delta$ Т-лимфоциты [7]. Производили подсчет соотношения $CD4^+/CD8^+$. Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода («ВекторБест», Россия). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле [18]. Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза IgA ($IgA/CD19^+$), IgM ($IgM/CD19^+$) и IgG ($IgG/CD19^+$) [2].

Исследование спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) гранулоцитов крови осуществляли по методу De Sole P. с помощью хемилюминесцентного анализатора «CL3606M» (СКТБ «Наука», Россия) [5]. Результаты хемилюминесцентного анализа характеризовали по следующим параметрам: время выхода на максимум интенсивности ХЛ (Tmax), максимальное значение интенсивности ХЛ (Imax) и площадь (S) под хемилюминесцентной кривой. Усиление ХЛ, индуцированной зимозаном, оценивали соотношением площади индуцированной (Синд.) к площади спонтанной (Спонт.) и определяли как индекс активации.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q25 и Q75). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты

При исследовании состояния клеточного звена иммунной системы установлено, что у больных с моноинфекцией ВПЧ относительно контрольных показателей снижено процентное содержание $CD3^+CD4^+$ и $CD16^+56^+$ лимфоцитов (табл. 1). В то же время у женщин с сочетанной ПВИ и УГИ кроме пониженного процентного количества $CD3^+CD4^+$ и $CD16^+56^+$ клеток относительно контрольных уровней также обнаружено значительное понижение относительного и абсолютного количества

ТАБЛИЦА 1. СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С МОНОИНФЕКЦИЕЙ ВПЧ И СОЧЕТАННОЙ ПВИ И УГИ (Ме, Q25–Q75)

Показатели	Контроль n = 78		ВПЧ n = 28		ПВИ и УГИ n = 37	
	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,90	4,75–7,25	5,65	4,60–7,55	5,40
Лимфоциты, %	39,0	33,0–46,0	41,0	36,5–49,5	35,0	27,0–42,0
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,17	1,62–3,07	2,34	1,82–3,37	1,68	1,37–2,41
CD3 ⁺ , %	67,0	61,5–75,0	58,0	49,5–80,0	51,0	45,0–65,0
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,48	1,15–1,92	1,36	1,00–2,11	0,94	0,69–1,24
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	43,6	36,5–48,2	31,0	25,5–43,5	28,0	22,0–35,0
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,88	0,69–1,25	0,73	0,56–1,09	0,47	0,34–0,72
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,0	22,5–31,0	27,5	21,5–30,0	22,0	20,0–27,0
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,57	0,44–0,80	0,70	0,45–0,86	0,42	0,28–0,52
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻ , %	0,1	0,01–0,1	1,5	0,1–10,5	5,0	0,1–9,0
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻ , 10 ⁹ /л	0,01	0,01–0,03	0,02	0,01–0,21	0,05	0,02–0,17
CD16 ⁺ 56 ⁺ , %	18,0	14,0–23,4	14,0	10,0–17,0	14,0	8,0–21,0
CD16 ⁺ 56 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,37	0,28–0,54	0,34	0,25–0,47	0,24	0,16–0,39
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,56	1,29–2,00	1,14	0,92–1,57	1,40	0,93–1,75

Примечание: p₁ — статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p₂ — статистически значимые различия с показателями больных с моноинфекцией ВПЧ.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ В-ЛИМФОЦИТОВ И СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С МОНОИНФЕКЦИЕЙ ВПЧ И СОЧЕТАННОЙ ПВИ И УГИ (Ме, Q25–Q75)

Показатели	Контроль n = 78		ВПЧ n = 28		ПВИ и УГИ n = 37	
	CD19 ⁺ , %	15,0	11,5–19,5	16,0	10,5–20,0	19,0
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,32	0,23–0,41	0,32	0,25–0,49	0,32	0,24–0,43
IgA, г/л	1,73	1,07–3,98	1,20	1,10–2,10	1,60	0,90–2,40
IgM, г/л	0,93	0,31–2,30	1,70	0,95–2,35	2,20	1,30–3,20
IgG, г/л	10,15	6,98–14,75	13,20	10,05–16,30	11,80	8,70–14,70
IgA/CD19 ⁺ , нг/клетку	6,06	3,10–13,46	3,66	2,87–5,83	4,24	2,82–8,68
IgM/CD19 ⁺ , нг/клетку	3,12	1,11–7,34	4,54	2,51–9,46	7,12	4,55–10,15
IgG/CD19 ⁺ , нг/клетку	37,07	23,13–62,25	37,62	23,40–56,57	34,48	25,50–53,39
ЦИК, о.е.	14,50	4,50–40,00	20,00	15,00–88,00	56,00	20,00–64,00

Примечание: то же, что и для табл. 1.

ТАБЛИЦА 3. ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С МОНОИНФЕКЦИЕЙ ВПЧ И СОЧЕТАННОЙ ПВИ И УГИ (Me, Q25–Q75)

Показатели	Контроль n = 78		ВПЧ n = 28		ПВИ и УГИ n = 37	
Спонтанная хемилюминесценция						
Tmax, с	1670	856–2526	1292	956–1663	1401	1005–1745
Imax, о.е.	6523	3723–11 097	16149	8795–28 083	11883	4057–34 617
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,01	
S, о.е. × с × 10 ⁶	0,29	0,14–0,57	1,54	0,40–2,71	1,00	0,30–1,79
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
Tmax, с	1759	1081–2800	1238	901–1728	1268	848–1520
			p ₁ < 0,01		p ₁ < 0,001	
Imax, о.е.	12548	5814–23 597	55198	16 306–87 318	26693	18 097–60 148
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
S, о.е. × с × 10 ⁶	0,47	0,26–1,30	3,30	1,42–7,20	1,30	0,68–4,13
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001; p ₂ < 0,05	
Синд./Сспонт.	1,72	1,08–2,65	2,84	1,55–3,91	2,37	1,57–3,38
			p ₁ < 0,01		p ₁ < 0,05	

Примечание: то же, что и для табл. 1.

лимфоцитов и CD3⁺CD8⁺ клеток, абсолютно-го содержания CD3⁺ и CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов как в сравнении с контрольными значениями, так и выявленными у женщин с ВПЧ. Только в сравнении с контрольным диапазоном у больных данной группы в периферической крови статистически достоверно снижено процентное количество CD3⁺ лимфоцитов и абсолютное содержание CD16⁺56⁺ клеток. Кроме того, у женщин с моноинфекцией ВПЧ и сочетанной ПВИ и УГИ повышено относительное и абсолютное содержание CD3⁺CD4⁻CD8⁻ клеток и снижена величина соотношения CD4⁺/CD8⁺.

Изменение показателей гуморального звена иммунной системы установлены только у больных с сочетанной инфекцией (табл. 2). Обнаружено, что у женщин данной группы повышена концентрация IgM в сыворотке крови, уровень относительного синтеза IgM и содержание ЦИК.

Однако при исследовании хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов обнаружены минимальные различия в зависимости от типа изучаемой инфекции. Как при моноинфекции ВПЧ, так и при сочетанной ПВИ и УГИ установлено повышение максимума интенсивности и площади под кривой спонтанной хемилюминесценции (табл. 3). Со стороны зимозан-индуцированной хемилюминесценции обнаружено понижение времени выхода на максимум и увеличение

максимума интенсивности. Единственным показателем хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов, различающийся от типа инфекционного процесса, является площадь под кривой зимозан-индуцированной хемилюминесценции: при моноинфекции ВПЧ данный показатель повышен в 7,0 раз по сравнению с контролем, при сочетанной ПВИ и УГИ — увеличен в 2,8 раз по сравнению с контролем, но в 2,5 раза ниже по сравнению с величиной, выявленной при моноинфекции ВПЧ. Различия в величине данного параметра не влияют на уровень индекса активации: у обеих групп больных статистически значимо повышены величины относительно контрольных значений и отсутствуют различия в зависимости от типа инфекции.

Обсуждение

Анализ полученных результатов позволяет определить, что у женщин с моноинфекцией ВПЧ и при ПВИ с УГИ наблюдаются нарушения в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов крови. Так, при моноинфекции ВПЧ популяционный состав лимфоцитов крови характеризуется сниженным количеством NK-клеток. Известно, что NK-клетки являются одной из ключевых популяций клеток иммунной системы ответственных за противовирусный иммунитет [4, 12, 23, 27]. Соответственно, снижение содержания данной популяции клеток при ПВИ определяет пони-

жение реактивности противовирусного иммунитета. Снижение количества $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов является дополнительным фактором развития функциональной недостаточности иммунной системы. При этом низкое количество $CD3^+CD4^+$ клеток определяет понижение величины соотношения $CD4^+/CD8^+$. Кроме того, у больных с моноинфекцией ВПЧ выявляется повышение содержания в периферической крови $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты представляют собой малоизученную гетерогенную популяцию Т-лимфоцитов, доминирующую в слизистых оболочках и сочетающую в себе свойства как клеток врожденного, так и приобретенного иммунитета [7, 12, 20]. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты периферической крови имеют фенотип активированных клеток или клеток памяти [7, 15]. Данный тип Т-лимфоцитов обладает цитотоксической функцией и способен продуцировать воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α и интерферон- γ). Также выделяют иммунорегуляторную и антигенпрезентирующую функцию $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов [12, 13, 14]. Следовательно, повышение содержания данной фракции в периферической крови больных с моноинфекцией ВПЧ связано с развитием инфекционного процесса, и это повышение можно рассматривать как компенсаторную реакцию.

При ПВИ с УГИ наблюдаются более выраженные нарушения в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов крови, чем при моноинфекции ВПЧ. Так, к выше представленным изменениям (снижение количества $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов, НК-клеток и повышение содержания $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов) добавляется понижение количества лимфоцитов и Т-лимфоцитов. Причем, снижение содержания Т-лимфоцитов при сочетанной ПВИ и УГИ связано не только с $CD3^+CD4^+$ клетками, но и с цитотоксическими Т-лимфоцитами, то есть, в том числе, и с эффекторной фракцией Т-лимфоцитов.

Нарушения гуморального звена иммунной системы выявляются только при сочетанной ПВИ и УГИ и связаны с повышением концентрации и уровня относительного синтеза IgM и содержания ЦИК. Данные особенности сочетанной вирусной и бактериальной инфекции связаны, по-видимому, с бактериальной стимулирующей функцией В-лимфоцитов.

Люминол-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов определяется уровнем синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода и, соответственно, зависит от уровней активности НАДФН-оксидазы, миелопероксида-

зы, каталазы, супероксиддисмутазы и ряда других ферментов [6, 19, 24]. Спонтанная хемилюминесцентная активность, характеризующая исходное функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов, у больных моноинфекцией ВПЧ и при сочетанной ПВИ и УГИ повышена и не зависит от типа инфекционного процесса. По-видимому, развитие инфекционного процесса и определяет повышенный уровень реактивности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови. Стимуляция функциональной активности нейтрофилов опсонизированным зимозаном позволяет оценить резервные возможности клеток [5, 21]. Площадь под кривой хемилюминесценции наиболее интегрально характеризует хемилюминесцентную активность фагоцитирующих клеток [6]. Установлено, что при моноинфекции ВПЧ и при сочетанной ПВИ и УГИ площадь под кривой хемилюминесценции повышена относительно контрольных значений, однако у женщин с сочетанной ПВИ и УГИ уровень повышения зимозан-индуцированной хемилюминесценции ниже, чем при моноинфекции ВПЧ. Можно предположить, что на фоне общего стимулирующего влияния инфекции на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов выявляется ингибирующее на них воздействие сочетанной ПВИ и УГИ.

Таким образом, установлено, что при сочетанной ПВИ и УГИ у женщин выявляются более выраженные нарушения в иммунной системе, чем при моноинфекции ВПЧ. При исследовании клеточного звена иммунитета обнаружено, что только у больных сочетанной ПВИ и УГИ снижается содержание общих и Т-лимфоцитов, а также фракции цитотоксических Т-клеток. Независимо от типа инфекции у женщин выявляется снижение содержания $CD4^+$ лимфоцитов и НК-клеток, а также повышение количества $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, которое определяется как компенсаторная реакция. Бактериальная компонента сочетанной ПВИ и УГИ определяет повышение концентрации IgM, уровня его относительного синтеза и содержания ЦИК. Независимо от типа инфекционного процесса обнаружено повышение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови. Однако при сочетанной ПВИ и УГИ выявляется ингибирующее влияние на резервные возможности фагоцитирующих клеток. Выявленные различия в реакции иммунной системы на моноинфекцию ВПЧ и сочетанную ПВИ и УГИ требуют дифференцированного подхода при проведении иммунотерапии.

IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH MONOINFECTION BY HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND IN PATIENTS CO-INFECTED BY PAPILLOMAVIRUS AND UROGENITAL PATHOGENSSavchenko A.A.^a, Tshai V.B.^b, Kruglova D.Y.^b, Borisov A.G.^a^a *Institute of Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation*^b *Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky of Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Abstract. Aim of this study was to investigate the characteristics of cellular and humoral immunity and functional activity of neutrophilic granulocytes in women with monoinfection by human papillomavirus and combination of human papillomavirus (HPVI) and urogenital pathogens (UGI). It was established that more serious disorders in the immune system in women were revealed in case of mixed HPVI and UGI in compare with case of monoinfection by human papillomavirus. Only in patients with combined HPVI and UGI the content of total lymphocytes, T-cells and cytotoxic T lymphocytes was reduced. In patients with combined HPVI and UGI the humoral immunity was characterised by increased concentration of IgM, its level of relative synthesis and content of circulating immune complexes. Independently of the infection type in women the reduction of CD4⁺ lymphocytes, NK-cells, increased number of $\gamma\delta$ T-lymphocytes, as well as increase the functional activity of blood neutrophils have been detected. However, in case of combined HPVI and UGI an inhibitory effect on the reserve capacities of phagocytic cells was revealed.

Key words: *lymphocytes, neutrophils, monoinfection, co-infection, chemiluminescent activity.*

Authors:

Savchenko A.A. ✉, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Laboratory for Molecular-Cell Physiology and Pathology, Institute of Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences; 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznjaka str., 3G. Phone/fax: +7 (391) 228-06-83. E-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Tshai V.B., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky of Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Kruglova D.Y., Assistant Professor, Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky of Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory for Molecular-Cell Physiology and Pathology, Institute of Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Received 23.06.2014

Accepted 02.07.2014

Список литературы/References

1. Абрамовских О.С., Алехина К.А., Савочкина А.Ю., Пряхина К.Е. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией // Вестник Челябинского государственного университета. 2013. № 7. С. 46–47. [Abramovskikh O.S., Alekhina K.A., Savochkina A.Yu., Pryakhina K.E. Mikrobnuyu peyzazh reproduktivnogo trakta zhenshchin s papillomavirusnoy infektsiyey [Microbial landscape of the reproductive tract of women with HPV infection. Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta]. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Chelyabinsk State University*, 2013, no. 7, pp. 46–47].
2. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клиническая лабораторная диагностика. 1994. № 3. С. 34–35. [Zemskov A.M., Zemskov V.M. Dopolnitel'nye metody otsenki immunnogo statusa [Additional methods of assessing the immune status]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 1994, no. 3, pp. 34–35].
3. Ковчур П.И., Бахидзе Е.В., Ястребова А.В. Изменения параметров клеточного иммунитета у пациентов с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки до и после лечения // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 2. С. 173–180. [Kovchur P.I., Bakhidze E.V., Yastrebova A.V. Izmeneniya parametrov kletochnogo immuniteta u patsientov s preinvazivnym i mikroinvazivnym rakom sheyki matki do i posle lecheniya [Changes to the parameters of cellular immunity in patients with pre-invasive and microinvasive cervical cancer before and after treatment]. *Infektsiya i immunitet = Infection and Immunity*, 2014, vol. 4, no. 2, pp. 173–180].

4. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с. [Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. *Prakticheskie aspekty diagnostiki i lecheniya immunnykh narusheniy* [Practical aspects of diagnosis and treatment of immune disorders]. Novosibirsk: Nauka, 2009. 274 p.]
5. Коленчукова О.А., Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом // Медицинская иммунология. 2010. Т. 12, № 4–5. С. 437–440. [Kolenchukova O.A., Savchenko A.A., Smirnova S.V. Osobennosti lyuminol- i lyutsigenin-zavisimoy khemilyuminestsentsii neytrofil'nykh granulotsitov u bol'nykh khronicheskim rinosinusitom [Luminol and lucigenin-dependent chemiluminescence features of neutrophilic granulocytes in patients with chronic rhinosinusitis]. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2010, vol. 12, no. 4–5, pp. 437–440.]
6. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шапова Е.А. Клинические аспекты функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов при онкопатологии. Новосибирск: Наука, 2009. 184 с. [Kurtasova L.M., Savchenko A.A., Shkapova E.A. *Klinicheskie aspekty funktsional'nykh narusheniy neytrofil'nykh granulotsitov pri onkopatologii* [Clinical aspects of functional disorders of neutrophil granulocytes in oncopathology]. Novosibirsk: Nauka, 2009. 184 p.]
7. Нижегородова Д.Б., Зафранская М.М. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные особенности // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11, № 2–3. С. 115–130. [Nizhegorodova D.B., Zafranskaya M.M. $\gamma\delta$ T-limfotsity: obshchaya kharakteristika, subpopulyatsionnyy sostav, biologicheskaya rol' i funktsional'nye osobennosti [$\gamma\delta$ T-lymphocytes: general characteristics, subpopulation structure, biological role and functional features]. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2009, vol. 11, no. 2–3, pp. 115–130.]
8. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н., Данилов А.Н., Полетаев А.Б. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2008. № 1. С. 24–29. [Podzolkova N.M., Sozaeva L.G., Koshel' E.N., Danilov A.N., Poletaev A.B. Papillomavirusnaya infektsiya kak faktor reproduktivnogo riska (obzor literatury) [Human papillomavirus infection as a risk factor reproductive (literature review)]. *Problemy reproduksii = Reproduction Problems*, 2008, no. 1, pp. 24–29.]
9. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Папилломавирусная инфекция — от ранней диагностики к рациональной терапии // Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 101–107. [Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R. Papillomavirusnaya infektsiya — ot ranney diagnostiki k ratsional'noy terapii [HPV infection — from early diagnosis to rational therapy]. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2013, no. 2, pp. 101–107.]
10. Савченко А.А., Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Борисов А.Г. Некоторые иммунологические показатели при патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 3. С. 207–212. [Savchenko A.A., Tskhay V.B., Kruglova D.Yu., Borisov A.G. Nekotorye immunologicheskie pokazateli pri patologii sheyki matki, assotsiirovannoy s papillomavirusnoy infektsiei [Some immunological parameters in the pathology of the cervix associated with HPV infection]. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2012, vol. 14, no. 3, pp. 207–212.]
11. Цхай В.Б., Круглова Д.Ю., Савченко А.А. Эффективность цитологического скрининга и вакцинации против вируса папилломы человека в профилактике рака шейки матки // Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 3 (69). С. 8–13. [Tskhay V.B., Kruglova D.Yu., Savchenko A.A. Effektivnost' tsitologicheskogo skringinga i vaksinatсии protiv virusa papillomy cheloveka v profilaktike raka sheyki matki [Effectiveness of cytological screening and vaccination against human papillomavirus in cervical cancer prevention]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian medical review*, 2011, no. 3 (69), pp. 8–13.]
12. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.]
13. Agrati C., D'Offizi G., Gougeon M.L., Malkovsky M., Sacchi A., Casetti R., Bordoni V., Cimini E., Martini F. Innate gamma/delta T-cells during HIV infection: Terra relatively Incognita in novel vaccination strategies? *AIDS Rev.*, 2011, vol. 13, no. 1, pp. 3–12.
14. Born W.K., Yin Z., Hahn Y.S., Sun D., O'Brien R.L. Analysis of gamma delta T cell functions in the mouse. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, no. 8, pp. 4055–4061.
15. Born W.K., Zhang L., Nakayama M., Jin N., Chain J.L., Huang Y., Aydinoglu M.K., O'Brien R.L. Peptide antigens for gamma/delta T cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011, vol. 68, no. 14, pp. 2335–2343.
16. Cubie H.A. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*, 2013, vol. 445, no. 1–2, pp. 21–34.
17. Guess J.C., McCance D.J. Decreased migration of Langerhans precursor-like cells in response to human keratinocytes expressing human papillomavirus type 16 E6/E7 is related to reduced macrophage inflammatory protein-3 α production. *J. Virol.*, 2005, vol. 79, no. 23, pp. 14852–14862.
18. Haskova V., Kaslik J., Riha J., Rovensky J. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation. *Z. Immunitätsforsch. Immunobiol.*, 1978, vol. 154, no. 4, pp. 399–406.
19. Khan P., Idrees D., Moxley M.A., Corbett J.A., Ahmad F., Von Figura G., Sly W.S., Waheed A., Hassan M.I. Luminol-based chemiluminescent signals: clinical and non-clinical application and future uses. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2014, vol. 173, no. 2, pp. 333–355.
20. Lertworapreecha M., Patumraj S., Niruthisard S., Hansasuta P., Bhattarakosol P. Cytotoxic function of gamma delta (gamma/delta) T cells against pamidronate-treated cervical cancer cells. *Indian J. Exp. Biol.*, 2013, vol. 51, no. 8, pp. 597–605.
21. Ling M.R., Chapple I.L., Creese A.J., Matthews J.B. Effects of C-reactive protein on the neutrophil respiratory burst in vitro. *Innate Immun.*, 2014, vol. 20, no. 4, pp. 339–349.
22. Maecker H., McCoy P., Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, pp. 191–200.

23. Montaldo E., Del Zotto G., Della Chiesa M., Mingari M.C., Moretta A., De Maria A., Moretta L. Human NK cell receptors/ markers: a tool to analyze NK cell development, subsets and function. *Cytometry A*, 2013, vol. 83, no. 8, pp. 702–713.
24. Reina E., Al-Shibani N., Allam E., Gregson K.S., Kowolik M., Windsor L.J. The effects of plantago major on the activation of the neutrophil respiratory burst. *J. Tradit. Complement Med.*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 268–272.
25. Sharma C., Khan M.A., Mohan T., Shrinet J., Latha N., Singh N. A synthetic chimeric peptide harboring human papillomavirus 16 cytotoxic T lymphocyte epitopes shows therapeutic potential in a murine model of cervical cancer. *Immunol. Res.*, 2014, vol. 58, no. 1, pp.132–138.
26. Shipitsyna E., Zolotoverkhaya E., Kuevda D., Nasonova V., Romanyuk T., Khachatryan A., Orlova O., Abashova E., Kostyuchek I., Shipulina O., Anttila A., Savicheva A. Prevalence of high-risk human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions in women over 30 years of age in St. Petersburg, Russia. *Cancer Epidemiol.*, 2011, vol. 35, no. 2, pp. 160–164.
27. Solana R., Campos C., Pera A., Tarazona R. Shaping of NK cell subsets by aging. *Curr. Opin. Immunol.*, 2014, vol. 29, pp. 56–61.
28. Stanczuk G.A., Kay P., Allan B., Chirara M., Tswana S.A., Bergstrom S., Sibanda E.N., Williamson A.L. Detection of human papillomavirus in urine and cervical swabs from patients with invasive cervical cancer. *J. Med. Virol.*, 2003, vol. 71, no. 1, pp. 110–114.