

ведения ДЛТ также носит незначительный, но достоверный характер. До проведения ДЛТ среднее значение показателей стресса составляло 230,64, а после вмешательства — 226,8, что может свидетельствовать о наличии малой болевой импульсации и незначительного влияния на периферическую нервную систему при проведении данной процедуры.

Показатели сатурации кислородом крови до и после проведения ДЛТ практически сохранились на прежнем уровне, до ДЛТ — 96,98%, после ДЛТ — 96,512% ($p > 0,05$), что можно объяснить отсутствием отрицательного воздействия, в первую очередь на оксигемоглобин.

ВЫВОДЫ

1. Функциональное мониторирование у пациентов с мочекаменной болезнью после дистанционной литотрипсии не выявило достоверных изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений и показателя сатурации кислородом.

2. Показатель индекса стресса после проведения дистанционной литотрипсии снижается, однако остаётся выше нормы.

УДК 616.9-085: 612.017: 579.864.1

© 2017 Борисов и др.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ЛАКТОБАКТЕРИЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Александр Геннадьевич Борисов^{1,2*}, Андрей Анатольевич Савченко^{1,2},
Елена Петровна Тихонова², Ирина Владимировна Сергеева²,
Эдуард Вильямович Каспаров¹, Игорь Владимирович Кудрявцев^{3,4},
Сюзанна Суреновна Арутюнян¹

¹Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия;

²Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия;

³Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Россия

Поступила 01.09.2016. принята в печать 11.10.2016

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-20

Цель. Оценка влияния комплекса пробиотических лактобактерий на эффективность лечения и нормализацию иммунных нарушений при папилломавирусной инфекции у женщин.

Методы. Обследованы 65 пациенток репродуктивного возраста с патологией шейки матки и папилломавирусной инфекцией. В качестве источника комплекса пробиотических лактобактерий использовали препарат «Проваг». Иммунологические исследования были проведены до и после лечения. Исследование фенотипа лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии. Концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. У больных папилломавирусной инфекцией в 1-е сутки обследования обнаружено снижение процентного количества Т- и НК-клеток. Независимо от метода лечения к 30-м суткам наблюдения количество Т-лимфоцитов в крови у женщин с папилломавирусной инфекцией повышается. Процентное содержание НК-

клеток при традиционной схеме лечения папилломавирусной инфекции к 30-м суткам наблюдения остаётся пониженным. При дополнительном применении комплекса пробиотических лактобактерий у больных папилломавирусной инфекцией к концу лечения выявляется повышение количества NK-лимфоцитов. В 1-е сутки лечения происходит снижение процентного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов-хелперов. Независимо от метода лечения к 30-м суткам наблюдения количество Т-хелперов увеличивается до контрольного уровня. Уровни концентраций иммуноглобулинов М и G в крови женщин с папилломавирусной инфекцией повышены уже в 1-е сутки лечения. К концу периода наблюдения их концентрации у больных с традиционной схемой лечения остаются повышенными. При дополнительном назначении препарата «Проваг» концентрация данных классов иммуноглобулинов снижается до контрольного уровня.

Вывод. В результате проведённого лечения произошло восстановление уровня NK-клеток и Т-хелперов при сохранении повышенной концентрации иммуноглобулинов М и G.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, лактобактерии, иммунная система, Т-лимфоциты, NK-клетки, иммуноглобулины.

THE STATE OF IMMUNE SYSTEM DURING THE USE OF PROBIOTIC LACTOBACILLI IN COMPLEX TREATMENT OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION

A.G. Borisov^{1,2}, A.A. Savchenko^{1,2}, E.P. Tihonova², I.V. Sergeeva², E.V. Kasparov¹, I.V. Kudrjavcev^{3,4}, S.S. Arutjunjan¹

¹Scientific Research Institute of Medical issues of the North, Krasnoyarsk, Russia;

²Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenevsky, Krasnoyarsk, Russia;

³Scientific Research Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia;

⁴Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Aim. Assessment of impact of probiotic lactobacilli complex on treatment efficiency and normalization of immune status in women with human papillomavirus infection (PVI).

Methods. Total of 65 patients of reproductive age with cervical pathology and PVI were examined. «Provag» was included into the standard therapy as the source of probiotic lactobacilli complex. Immunological studies were conducted before and after the treatment. The phenotypic profile of peripheral blood lymphocytes was determined by means of flow cytometry. The concentration of immunoglobulin A, G and M in serum was determined by ELISA.

Results. Decreased amounts of T- and NK-cells were observed in PVI patients on day 1. Regardless of treatment method, by day 30 the number of T-lymphocytes in the blood of women with PVI increases. Percentage of NK-cells remained below the normal values on day 30 in the group of patients who received traditional scheme of PVI treatment. Patients with PVI taking additionally probiotic lactobacilli complex showed an increase of NK-cells by the end of the treatment. On day 1 decrease of relative and absolute numbers of T-helper cells was detected. Regardless of the method of treatment by day 30 the number of T-helper cells increases to the reference level. IgM and IgG levels in peripheral blood of women with PVI were increased even on day 1. By the end of the observation period their concentration in patients with conventional treatment scheme remained increased. Patients receiving the standard therapy supplemented with «Provag» demonstrated the decrease of these classes of immunoglobulins to the reference level.

Conclusion. As a result of treatment normalization of NK-cells and T-helpers numbers was observed whereas the IgG and IgM levels remained increased.

Keywords: papillomavirus infection, lactobacilli, immune system, T-lymphocytes, NK-cells, immunoglobulins.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является основной причиной развития рака шейки матки, может приводить к нарушению репродуктивной функции в виде бесплодия, в сочетании с другими инфекциями, передающимися половым путём, способствует развитию осложнений и меньшей эффективности лечения [1–3]. ВПЧ при его широкой распространённости обладает высокой контагиозностью и склонностью к рецидивам заболевания, что также определяется отсутствием специфических препаратов против ВПЧ [4]. Помимо клинически выраженных случаев, при папилломавирусной инфекции (ПВИ) отмечают большое количество латентных и субклинических форм данной патологии. Всё это заставляет искать новые подходы к терапии ПВИ. В настоящее время нет единых международных стандартов лечения генитальной ПВИ. Наиболее частым, но не заменяющим лечение противовирусными препаратами, методом лечения служит деструктивный метод.

Иммунная система в патогенезе ПВИ играет ключевую роль. Установлено, что

ПВИ развивается на фоне иммунных нарушений, обусловленных недостаточностью врождённого и адаптивного иммунитета [5, 6]. Наибольшее значение при этом принадлежит местному, мукозальному иммунитету и микрофлоре влагалища, которые в кооперации с механическими факторами (целостность кожи и слизистых оболочек), десквамацией эпителиальных клеток, водородным показателем (рН) среды защищают слизистые оболочки от патогенных микроорганизмов, в том числе и от вирусов [7, 8]. В связи с этим в комплексном лечении ПВИ перспективны препараты, действие которых направлено на нормализацию микрофлоры влагалища.

Целью исследования была оценка влияния комплекса пробиотических лактобактерий на эффективность лечения и нормализацию иммунных нарушений при ПВИ у женщин.

Обследованы 65 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с патологией шейки матки и ПВИ. Проводили комплексное обследование, включающее расширенную кольпоскопию, цитологичес-

кие и морфологические методы (ножевая биопсия с диагностическим выскабливанием цервикального канала), определение дезоксирибонуклеиновой кислоты ВПЧ методом полимеразной цепной реакции. При морфологическом исследовании определены сочетания субклинических форм ПВИ с эндоцервикозом и лейкоплакией, а также ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки — цервикальные интраэпителиальные неоплазии I (CIN I — от англ. Cervical intraepithelial neoplasia) и II–III степени (CIN II). В качестве контроля обследованы 75 здоровых женщин аналогичного возрастного диапазона.

Все пациентки получали стандартное лечение. При этом с помощью простой рандомизации обследуемые были разделены на две группы.

Первая группа — 37 больных ПВИ, получающих лечение по традиционной схеме: санация влагалища пациентки и при необходимости удаление внешних проявлений ВПЧ с использованием радиоволнового хирургического аппарата «Сургитрон», проведение иммуностимулирующей терапии [интравагинально свечи интерферон альфа-2b + таурин + бензокаин (генферон) и глицерризиновой кислоты (эпиген) в сочетании с системным применением изопринозина].

Вторая группа — 28 больных ПВИ, получающих лечение по традиционной схеме с дополнительным применением комплекса пробиотических лактобактерий. В качестве источника комплекса пробиотических лактобактерий использовали препарат «Проваг» (RU 77.99.11.003.E.003746.02.11 от 11.02.2011, в 1 капсуле содержится 1 млрд *Lactobacillus gasseri* 57C, *Lactobacillus fermentum* 57A и *Lactobacillus plantarum* 57B). Препарат применяли в течение 30 сут из расчёта 1 капсула в день.

Диагностику иммунных нарушений осуществляли на основе методов и приёмов, применяемых в клинической практике, и результатов лабораторно-иммунологического обследования [9, 10]. Иммунологические исследования были проведены дважды — до и после лечения (на 30-е сутки).

Исследование фенотипа лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA). Подготовку проб, окраску антителами и лизис эритроцитов осуществляли по стандартной методике в соответствии с рекомендациями произво-

дителя [11]. Использовали четырёхцветное иммунофенотипирование по панелям: CD3/CD4/CD8/CD45 и CD3/CD19/CD16⁺56/CD45. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, USA) [12].

Основные фенотипы лимфоцитов определены следующим образом: Т-лимфоциты (CD3⁺CD19⁻CD16/56⁻CD45⁺), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺CD45⁺), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺CD45⁺), NK-клетки (CD3⁻CD16/56⁺CD45⁺), В-лимфоциты (CD3⁻CD19⁺CD16/56⁻CD45⁺). Абсолютные значения были получены по двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа.

Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Stat Fax 303+ ELISA, Awareness Technology Inc., USA) с помощью коммерческих тест-наборов (Вектор-Бест, Россия).

Все исследования выполнены в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2013).

Статистический анализ осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., 2007). Описание выборки производили с помощью подсчёта медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей (С₂₅ и С₇₅). Достоверность различий между показателями выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни.

Изменения, выявленные визуально и при кольпоскопии, характерные для ПВИ, были подтверждены гистологическим методом. В 42% случаев (у 27 женщин) выявлен эндоцервикоз, в 15% случаев (у 10 женщин) — лейкоплакия, у 25% женщин (16 больных) — CIN I, у 18% (12 больных) — CIN II. В 60% случаев (у 39 женщин) при цитологическом исследовании обнаружены признаки воспаления. У всех пациенток ПВИ подтверждена результатами полимеразной цепной реакции. У всех больных диагностированы стойкие гипореактивные иммунные нарушения клеточно-эффекторного звена иммунитета: в 72% случаев (у 47 женщин) лёгкой степени, в остальных случаях — среднетяжёлые.

При исследовании состояния клеточного звена иммунной системы у больных ПВИ обнаружено снижение процентного количества CD3⁺- и CD16/56⁺-клеток в 1-е сутки обследования относительно кон-

Показатели клеточного звена иммунной системы у больных папилломавирусной инфекцией в динамике

Исследуемые показатели	Группы больных	Показатели контрольной группы	Исходные показатели	Показатели через 30 дней от начала лечения
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	6,25 (4,75–7,50)	5,85 (4,80–7,60)	6,95 (5,85–7,90)
	2		5,7 (4,50–6,40)	6,8 (5,76–7,90)
Лимфоциты, %	1	39 (33,0–45,0)	41 (30,0–46,0)	37,5 (34,0–42,0)
	2		39 (30,0–44,0)	36 (33,0–42,0)
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	2,19 (1,63–3,12)	2,2 (1,67–3,05)	2,52 (1,84–3,00)
	2		2,09 (1,62–2,48)	2,5 (2,09–2,92)
CD3 ⁺ , %	1	67 (61,0–75,0)	55,0** (48,0–80,0)	76,0**,## (68,0–88,0)
	2		54,0** (45,0–65,0)	76,00**,## (68,0–84,0)
CD16/56 ⁺ , %	1	18,7 15,0–23,9	14,5* (10,0–22,0)	12,0** (10,0–18,0)
	2		14,0** (8,0–18,0)	17,0° (14,0–20,0)
CD19 ⁺ , %	1	15 11,0–20,0	18,5 (13,0–20,0)	14 (12,0–20,0)
	2		18 12,0–22,0	11,5# 12,0–16,0

Примечание. Данные представлены в виде Me (25–75%); группа 1 — с традиционной схемой лечения; группа 2 — с дополнительным применением комплекса пробиотических лактобактерий. Статистически значимые различия с показателями контрольной группы: *p < 0,01, **p < 0,001; статистически значимые различия с исходными показателями: #p < 0,01, ##p < 0,001. Статистически значимые различия при сравнении групп 1 и 2: °p < 0,05.

трольных значений (табл. 1). Независимо от метода лечения к 30-м суткам наблюдения количество CD3⁺-лимфоцитов в крови у женщин с ПВИ повышается как относительно исходного уровня, так и по сравнению с контрольным диапазоном. Процентное содержание CD16/56⁺-клеток при традиционной схеме лечения к 30-м суткам наблюдения остаётся пониженным относительно контрольных значений. В то же время при дополнительном применении комплекса пробиотических лактобактерий у больных ПВИ к концу лечения выявляется повышение количества CD16/56⁺-лимфоцитов относительно исходного уровня и достижения контрольного диапазона. Также обнаружено, что при лечении препаратом «Проваг» процентное содержание CD19⁺-лимфоцитов снижается к 30-м суткам наблюдения относительно исходного уровня.

В 1-е сутки лечения абсолютное количество CD3⁺-лимфоцитов в периферической крови у больных ПВИ соответствует контрольному диапазону (табл. 2). На 30-е

сутки наблюдения выявляется увеличение уровня CD3⁺-клеток относительно контрольного диапазона, причём у пациенток, дополнительно получавших комплекс пробиотических лактобактерий, обнаружено повышение их количества и относительно исходных значений.

В 1-е сутки лечения в периферической крови больных ПВИ наблюдается снижение процентного и абсолютного содержания CD3⁺CD4⁺-клеток. Независимо от метода лечения к 30-м суткам наблюдения количество CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов увеличивается до контрольного уровня. При этом соотношение CD4⁺/CD8⁺, которое в 1-е сутки лечения у больных ПВИ соответствовало контрольным значениям, на 30-е сутки наблюдения повышается относительно исходного уровня.

Исходная концентрация IgA в сыворотке крови у больных ПВИ соответствует контрольному диапазону (табл. 3). На 30-е сутки лечения концентрация IgA повышается относительно исходных значений. Причём

Таблица 2

Показатели Т-клеточного звена иммунной системы у больных папилломавирусной инфекцией в динамике

Показатели	Группа	Контроль	Исходные	30-й день
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ /л	1	1,48 (1,16–1,93)	1,22 (1,00–1,94)	1,70# (1,36–2,46)
	2		1,19 (0,74–1,48)	1,72*,### (1,42–2,24)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	1	43,1 (36,0–48,0)	32,0*** (27,0–44,0)	42,0## (36,0–46,0)
	2		29,0*** (22,0–35,0)	45,0### (40,5–47,0)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , ×10 ⁹ /л	1	0,88 (0,70–1,27)	0,70** (0,55–1,14)	1,08# (0,78–1,40)
	2		0,69*** (0,54–0,94)	0,97### (0,76–1,20)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	1	28 (22,0–31,0)	28 (23,5–31,0)	28 (24,0–31,0)
	2		26 (22,0–29,0)	28 (22,0–31,0)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , ×10 ⁹ /л	1	0,57 (0,45–0,77)	0,64 (0,28–0,62)	0,7 (0,52–0,84)
	2		0,62 (0,41–0,90)	0,73 (0,51–0,75)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1	1,55 (1,29–2,00)	1,32 (0,97–1,62)	1,60## (1,31–1,96)
	2		1,27 (0,90–1,75)	1,58## (1,20–1,91)

Примечание. Данные представлены в виде Me, (25–75%); группа 1 — с традиционной схемой лечения; группа 2 — с дополнительным применением комплекса пробиотических лактобактерий. Статистически значимые различия с показателями контрольной группы: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001. Статистически значимые различия с исходными показателями: #p < 0,05, ##p < 0,01, ###p < 0,001.

Таблица 3

Концентрация основных классов иммуноглобулинов (Ig) у больных папилломавирусной инфекцией в динамике

Показатели	Группа	Контроль	Исходные	30-й день
IgA, г/л	1	1,73 1,17–3,80	1,7 1,15–2,20	2,15# 2,00–2,80
	2		1,4 0,80–2,00	2,50*,### 2,20–3,00
IgM, г/л	1	0,92 0,31–2,00	2,08*** 1,70–2,60	2,30*** 1,85–3,00
	2		1,90** 1,00–3,20	1,05##,°°° 0,80–1,60
IgG, г/л	1	10,3 7,30–15,00	15,25*** 14,35–18,40	13,60*** 10,60–17,00
	2		16,20*** 14,60–18,80	11,80###,°° 8,90–14,80

Примечание. Данные представлены в виде Me, (25–75%); группа 1 — с традиционной схемой лечения; группа 2 — с дополнительным применением комплекса пробиотических лактобактерий. Статистически значимые различия с показателями контрольной группы: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001. Статистически значимые различия с исходными показателями: #p < 0,05, ##p < 0,01, ###p < 0,001. Статистически значимые различия при сравнении групп 1 и 2: °°p < 0,01, °°°p < 0,001.

у пациенток, дополнительно получавших комплекс пробиотических лактобактерий, к концу периода лечения наблюдается повышение концентрации IgA и относительно контрольных значений.

Уровни IgM и IgG в крови женщин с ПВИ повышены относительно контрольного диапазона уже в 1-е сутки лечения. К концу периода наблюдения концентрации IgM и IgG у больных с традиционной схемой лечения

остаются повышенными, тогда как при дополнительном применении препарата «Проваг» содержание Ig данных классов снижается до контрольного диапазона.

ПВИ развивается на фоне нарушений иммунной системы и, прежде всего, при недостаточности местного (мукозального) иммунитета, на состояние которого существенное влияние оказывает состояние микробиоценоза кишечника [6, 7]. В связи с этим применение препарата «Проваг», представляющего собой комплекс пробиотических лактобактерий, в комплексной терапии ПВИ необходимо для нормализации микрофлоры влагалища и, соответственно, стимуляции местного и системного иммунитета. Анализ полученных результатов подтверждает эффективность такого терапевтического подхода.

Исходно у больных ПВИ определяется угнетение состояния иммунной системы, характеризующееся снижением количества НК-клеток, что свидетельствует о гипореактивности клеточного звена иммунитета. Повышение у больных ПВИ концентраций IgM и IgG при снижении содержания Т-лимфоцитов за счёт популяции Т-хелперов можно характеризовать как нарушение регуляторного звена иммунитета с формированием хронического воспалительного процесса. При этом у 60% пациенток выявлены признаки воспаления. Подобные результаты отмечены другими авторами не только при ПВИ, но и при других вирусных инфекциях [13–16].

Необходимо подчеркнуть, что оптимальная функциональная активность местного иммунитета осуществляется только при взаимодействии с нормальной микрофлорой влагалища, и нарушение подобных взаимодействий может быть причиной развития дисфункции иммунной системы, следствием чего может стать опухольная трансформация эпителиальных клеток.

Рядом исследователей показано, что патогенный агент, вызывая дисбиоз слизистой оболочки влагалища, становится причиной развития воспаления. В этом случае, если в качестве патогенного агента выступают онкогенные факторы (вирусы, продукты микробного происхождения), то риск развития опухолевого заболевания значительно возрастает [17–19]. Между тем, до конца неясно влияние ВПЧ на состояние нормальной микробиоты влагалища. Установлено, что у ВПЧ-положительных женщин в большей концентрации обнаруживают *Lactobacillus*

gasseri и *Gardnerella* [20, 21].

Всё это послужило основанием для применения в комплексной терапии ПВИ препаратов, нормализующих микрофлору влагалища. Один из таких эффективных препаратов — «Проваг». При сравнении традиционной терапии ПВИ с лечением с дополнительным применением препарата «Проваг» выявлен положительный клинический эффект, характеризующийся полным отсутствием у пролеченных как признаков воспаления, так и наличия ВПЧ.

Рассматривая механизм действия, можно отметить, что препарат обладает выраженным иммуноактивным действием. Во-первых, в результате его применения нормализовался врождённый иммунитет, о чём свидетельствует повышение количества НК-клеток до контрольного диапазона. Во-вторых, применение препарата «Проваг» в комплексном лечении ПВИ приводит к нормализации показателей гуморального иммунитета. Увеличение концентрации IgA и нормализация уровней IgM и IgG, вероятно, связаны с усилением синтеза секреторных Ig, угнетением патогенной флоры и, как следствие, снижением активности воспаления. Фактически пробиотик «Проваг» в данном случае выступает в качестве пероральной вакцины, направленной на нормализацию микрофлоры.

ВЫВОДЫ

1. При исследовании состояния иммунной системы у больных папилломавирусной инфекцией до начала лечения обнаружена дисфункция иммунной системы, характеризующаяся снижением количества НК-клеток и Т-лимфоцитов-хелперов в периферической крови при повышении концентрации иммуноглобулинов М и G.

2. В результате проведённого лечения по традиционной схеме происходит восстановление уровня НК-клеток и Т-лимфоцитов-хелперов при сохранении повышенной концентрации иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови.

3. Наиболее выражен эффект лечения у пациенток, получивших комплексную терапию с применением препарата «Проваг», представляющего собой комплекс пробиотических лактобактерий. Иммуноактивное действие препарата на врождённый и адаптивный иммунитет опосредовано нормализацией микробиоценоза влагалища.

4. Полученные результаты позволяют

рассматривать применение пробиотиков, в частности препарата «Проваг», в комплексной терапии папилломавирусной инфекции, что даст возможность значительно повысить эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батыршина С.В., Шулаев А.В., Акберова Д.Р. Папилломавирусная инфекция: оптимизация диагностики и лечения. *Клин. дерматол. и венерол.* 2015; 14 (5): 67–77. [Batyrsina S.V., Shulaev A.V., Akberova D.R. Papillomavirus infection: optimization of diagnosis and treatment. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2015; 14 (5): 67–77. (In Russ.)]
2. Борисов А.Г., Савченко А.А., Смирнова С.В. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы. *Сибир. мед. ж.* 2008; 23 (3): 13–18. [Borisov A.G., Savchenko A.A., Smirnova S.V. On the classification of violations of the functional state of the immune system. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2008; 23 (3): 13–18. (In Russ.)]
3. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы. *Мед. иммунол.* 2013; 15 (1): 45–50. [Borisov A.G. Clinical characteristic of the dysfunction of immune system. *Medicinskaja immunologija.* 2013; 15 (1): 45–50. (In Russ.)]
4. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Рос. иммунол. ж.* 2014; 8 (4): 1002–1011. [Borisov A.G. Cluster analysis of the types of immune disorders in infectious and inflammatory diseases. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* 2014; 8 (4): 1002–1011. (In Russ.)]
5. Борисов А.Г., Савченко А.А., Соколовская В.К. Заболеваемость, связанная с нарушениями функции иммунной системы (на примере Красноярского края). *Здравоохр. РФ.* 2014; 58 (6): 38–41. [Borisov A.G., Savchenko A.A., Sokolovskaja V.K. The morbidity related to disorders of immune system function as exemplified by the Krasnoyarsk region. *Zdravoohranenie RF.* 2014; 58 (6): 38–41. (In Russ.)]
6. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях. *Инфекция и иммунитет.* 2015; 5 (2): 148–156. [Borisov A.G., Savchenko A.A., Kudrjavcev I.V. Features of the immune response during viral infection. *Infekcija i immunitet.* 2015; 5 (2): 148–156. (In Russ.)]
7. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. и др. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет. *Иммунология.* 2015; 36 (5): 290–295. [Karaulov A.V., Afanas'ev S.S., Aleshkin V.A. et al. Microflora, colonial resistance of the mucous membranes and mucosal immunity. *Immunologiya.* 2015; 36 (5): 290–295. (In Russ.)]
8. Савченко А.А., Цуканов В.В., Родина Д.В., Борисов А.Г. Взаимосвязь иммунологических показателей и степени вирусной нагрузки при остром вирусном гепатите В. *Мед. иммунол.* 2011; 13 (2–3): 181–188. [Savchenko A.A., Tsukanov V.V., Rodina D.V., Borisov A.G. Interrelations between immunological alterations and viral load in acute hepatitis B. *Meditsinskaya immunologiya.* 2011; 13 (2–3): 181–188. (In Russ.)]

9. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (Проект). *Мед. иммунол.* 2012; 14 (3): 255–268. [Khaydukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology «Research subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytometry analyzers» (Project.) *Meditsinskaya immunologiya.* 2012; 14 (3): 255–268. (In Russ.)]
10. Chiappetta C., Lendaro E., Cacciotti J. et al. The 16, 18, and 45 HPV infection in high grade squamous cervical lesions in primary hr-HPV test screening program. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2015; 36 (6): 722–725.
11. Dzutsev A., Goldszmid R.S., Viaud S. et al. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *Eur. J. Immunol.* 2015; 45 (1): 17–31. DOI: 10.1002/eji.201444972.
12. Einstein M.H., Schiller J.T., Viscidi R.P. et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9 (6): 347–356. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70108-2.
13. Gao W., Weng J., Gao Y., Chen X. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 271. DOI: 10.1186/1471-2334-13-271.
14. Goldszmid R.S., Trinchieri G. The price of immunity. *Nat. Immunol.* 2012; 13: 932–938. DOI: 10.1038/ni.2422.
15. Hwang L.Y., Scott M.E., Ma Y., Moscicki A.B. Higher levels of cervicovaginal inflammatory and regulatory cytokines and chemokines in healthy young women with immature cervical epithelium. *J. Reprod. Immunol.* 2011; 88 (1): 66–71. DOI: 10.1016/j.jri.2010.07.008.
16. Jobin C. Colorectal cancer: CRC — all about microbial products and barrier function? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9: 694–696. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.220.
17. Lu D., Sundström K., Sparén P. et al. Bereavement is associated with an increased risk of HPV Infection and cervical cancer: An epidemiological study in Sweden. *Cancer Res.* 2016; 76 (3): 643–651. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1788.
18. Maecker H., McCoy P., Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12 (6): 191–200. DOI: 10.1038/nri3158.
19. Robinson C.M., Pfeiffer J.K. Viruses and the microbiota. *Annu. Rev. Virol.* 2014; 1: 55–69. DOI: 10.1146/annurev-virology-031413-085550.
20. Sasagawa T., Takagi H., Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. *J. Infect. Chemother.* 2012; 18 (6): 807–815. DOI: 10.1007/s10156-012-0485-5.
21. Sharma C., Khan M.A., Mohan T. et al. 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; 58 (1): 132–138. DOI: 10.1007/s12026-013-8447-2.