

**В.І. Степаненко**  
**Т.С. Коновалова**  
**Р.Л. Степаненко**

**Національний медичний  
 університет ім. О.О. Богомольця**

УДК 616.5 [618.1 + 616.64/67]–022.  
 7:578.827.1]–07–08–092–036.1

# ГЕНІТАЛЬНА ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ТА КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ\*

## Резюме

В статті представлено аналіз результатів скринингового дослідження на наявність папіломавірусної генітальної інфекції (ПВГІ) серед жінок, жительниць г. Києва, які в період 2007–2010 рр. зверталися в дерматовенерологічні установи для обстеження на інфекції, передавані статевим шляхом. Наявність ПВГІ було діагностовано у 969 (13,9%) з 6972 обстежених жінок. У більшості інфікованих вірусом папіломи людини (ВПЧ) жінок виявлено комбіноване мікст-інфікування з іншими збудителями урогенітальних інфекцій.

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що при розробці тактики лікування ПВГІ повинні індивідуалізуватися особливості етіопатогенезу та характер перебігу захворювання, а також наявність супутніх мікст-урогенітальних інфекцій та імунологічних порушень в організмі хворих.

## Ключевые слова

Папіломавірусна генітальна інфекція, скринингові дослідження поширеності, клініка, діагностика.

## Значення молекулярно-біологічного методу в діагностиці та визначенні прогнозу перебігу папіломавірусної генітальної інфекції

На сучасному етапі доведено, що динаміка перебігу папіломавірусної генітальної інфекції залежить від інфікованості різними типами вірусу папіломи людини, які поділяються, згідно з ризиком, на високоонкогенні та низькоонкогенні. Встановлено також, що при інфекції, обумовленій ВПЛ низького онкогенного ризику, може відбуватися самовільна елімінація вірусу. Разом із тим, при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику можлива персистенція або прогресування інфекційного процесу з розвитком цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та пухлинної трансформації [16].

Клініко-візуальний метод діагностики є найбільш простим для діагностики папіломавірусної генітальної інфекції. При огляді вульви, промежини, перианальної ділянки, шийки матки та піхви з використанням тесту з розчином Люголя та 3–5% оцтової кислоти діагностується більшість клінічних і субклінічних форм інфекції. Разом із тим, візуальний метод не дозволяє визначити характер і прогноз перебігу патологічного процесу.

Кольпоскопія є достатньо інформативним методом діагностики захворювань шийки матки. При її проведенні виявляються типові екзофітні

конділоми. Кольпоскопічно вони мають характерний вигляд із пальцеподібним випинанням і петлею судини в кожній із них. Складними для діагностики є виявлення кольпоскопічних ознак, притаманних субклінічній формі папіломавірусної інфекції, що обумовлено можливістю уражень ВПЛ слизових оболонок шийки матки й піхви в поєднанні з іншими доброякісними або злоякісними новоутвореннями епітелію. У зв'язку з цим, діагностувати внутрішньоепітеліальні (ендофітні) кондиломи методом кольпоскопії є можливим тільки при наявності виразного ороговіння або при поєднанні екзофітних та ендоефітних кондилом. Крім того, згідно з даними ряду дослідників, кольпоскопічні дослідження можуть давати до 50% хибнопозитивних результатів [15].

На теперішній час в лабораторній діагностиці папіломавірусної генітальної інфекції застосовуються виключно ДНК-методи. Існує три основні категорії лабораторних методів визначення ДНК ВПЛ: неампліфікаційні, ампліфікаційні, сигнальні ампліфікаційні.

Серед ампліфікаційних методів найбільш розповсюдженим є метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Цей метод має велике діагностичне значення й дозволяє ідентифікувати окремі види ВПЛ. Крім цього, метод ПЛР має суттєву прогностичну значимість, зокрема, якщо на тлі папіломавірусної інфекції спостерігається дисплазія епітелію

\* Продовження. Початок див. у №1, 2012

шийки матки, є високий канцерогенний ризик.

Серед обстежених нами 107 жінок, інфікованих вірусом папіломи людини, клінічні прояви ураження були виявлені в 48 пацієнток, субклінічна форма – у 33 пацієнток, латентна інфекція – у 26 жінок.

Аналіз результатів обстеження вказує на достатньо високий відсоток латентної (24%) та субклінічної інфекції (31%), що ускладнює діагностику папіломавірусної генітальної інфекції та сприяє недооцінці ролі ВПЛ у структурі інфекцій, які передаються переважно статевим шляхом.

Методом ПЛР нами було проведено ідентифікацію типів вірусу папіломи людини в жінок, що хворі на клінічну, субклінічну та латентну форми перебігу інфекції.

Виявлено домінування ВПЛ високого онкогенного ризику в структурі субклінічної та латентної форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції.

Крім цього, нами було проведено порівняння особливостей перебігу папіломавірусної генітальної інфекції в обстежених хворих жінок із урахуванням інфікованості типами ВПЛ низького (типи 6,11) та високого (типи 16,18,31,33,35) онкогенного ризику.

Аналіз результатів проведеного порівняння вказує на те, що клінічна форма перебігу папіломавірусної інфекції при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику спостерігалась у 27 (73%) пацієнток, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику – у 21 (30%) жінки. Субклінічна форма перебігу інфекції при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику реєструвалась у 8 (22%) жінок, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику – у 25 (36%) пацієнток. Латентна форма перебігу інфекції при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику була діагностована у 2 (5%) обстежених жінок, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику – у 24 (34%) пацієнток.

Установлено переважне виявлення в структурі субклінічної та латентної форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції типів ВПЛ високого онкогенного ризику свідчить про високу спроможність субклінічної та латентної інфекції в розвитку передракових і ракових захворювань.

### **Показники стану імунітету організму хворих на різні форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції з урахуванням інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності**

Оцінка функціонального стану імунної системи організму хворих на інфекційні, онкологічні, алергічні й аутоімунні захворювання має важливе значення для імунодіагностики, зокрема для ідентифікації порушеної ланки імунітету, а також для визначення прогнозу й характеру їх перебігу та розроблення раціональної тактики лікування.

У захисті організму від вірусних інфекцій приймають участь різні типи імунної відповіді. Інфікування організму вірусами спричиняє активацію клітинної та гуморальної ланок імунітету. Відповідна активація антигенпредставляючих клітин, Т- та В-лімфоцитів, а також продукція цими клітинами цитокінів сприяє формуванню специфічної антивірусної імунної відповіді [1].

Доведено, що при вірусних інфекціях зміни імунологічної реактивності організму характеризуються вторинними імунодефіцитами. При цьому, виникають порушення гомеостазу, регуляції проліферації та дозрівання імунних клітин, синтезу імунорегуляторних молекул, а також пригнічення функціональної активності макрофагів і неспецифічних кілерів [3].

Оцінка стану системи імунітету організму в обстежених жінок, що хворі на різні форми перебігу ПВГ з урахуванням інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності, проводилась згідно з низкою показників, зокрема, з показниками: ІФН-статусу (продукція ІФН- $\alpha$  та ІФН- $\beta$  *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію, рівень сироваткового інтерферону – ІФН); функціональної активності клітин фагоцитарної системи (моноцити, нейтрофіли периферійної крові); змін клітинного імунітету (визначення субпопуляцій лімфоцитів і фенотипічних маркерів, які характеризують зміну функціонального стану клітин); змін гуморального імунітету (вміст імуноглобулінів основних класів – ІgG, ІgA, ІgM і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові); рівня продукції ФНП.

### **Дослідження стану та продукції системи інтерферону**

На теперішній час встановлено, що система ІФН є найважливішим компонентом природної противірусної резистентності організму людини. До складу системи ІФН входять білки двох типів – ІФН- $\alpha$ , - $\beta$  (I тип) та ІФН- $\gamma$  (II тип). Системі ІФН притаманна противірусна, імуномодулююча та антибактеріальна дія. Зокрема, ІФН володіють прямою антипроліферативною й цитотоксичною дією на інфіковані вірусами клітини та пригнічують реплікацію вірусів, у тому числі вірусу папіломи людини в клітинних культурах [3].

Згідно з результатами досліджень окремих авторів [3], було встановлено, що первинні та вторинні порушення системи ІФН є чинниками ризику розвитку інфекційних захворювань людини. При дослідженні інтерферонової активності в організмі хворих на деякі вірусні інфекції було встановлено прямий кореляційний зв'язок між порушенням продукції ІФН і зміною показників імунітету.

Разом із тим, на сучасному етапі залишається недостатньо вивченою система ІФН в організмі

хворих на ПВГІ, зокрема, з урахуванням форм перебігу та інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності. Нез'ясованим є також взаємозв'язок між станом системи ІФН і клітинним і гуморальним імунітетом при різних формах перебігу ПВГІ, а також з урахуванням інфікованості різними типами ВПЛ.

Враховуючи наведене вище, однією з задач нашого дослідження було визначення в жінок, що хворі на папіломавірусну інфекцію, показників ІФН статусу, зокрема, спроможності лейкоцитів периферійної крові до синтезу ІФН- $\gamma$  та ІФН- $\alpha$  *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію і вміст ІФН у циркулюючій крові. Паралельно з цим, у відповідних хворих досліджувались показники клітинного та гуморального імунітету, продукція лейкоцитарного фактору некрозу пухлин (ФНП) та активність клітин фагоцитарної системи.

Імунологічні дослідження були проведені в обстежених жінок, що хворі на клінічну, субклінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції, а також з урахуванням інфікованості ВПЛ різного ступеня онкогенності. До контрольної групи спостереження було залучено 10 практично здорових жінок у віці від 21 до 34 років.

Згідно з результатами проведених досліджень, було встановлено високу здатність лейкоцитів периферійної крові практично здорових жінок до продукції ІФН- $\gamma$  *in vitro* у відповідь на дію фітогемаглютиніну (ФГА), відповідні титри коливались від 90 до 310 ОД/мл.

Разом із тим, у більшості обстежених хворих на папіломавірусну генітальну інфекцію реєструвалось зниження інтенсивності продукції ІФН- $\gamma$ . Зокрема, відповідне зниження продукції ІФН- $\gamma$  було встановлено в 63% обстежених жінок, що хворі на клінічну форму перебігу інфекції, а також у 78% пацієток, в яких було діагностовано латентну форму перебігу захворювання, та в 100% хворих на субклінічну форму інфекції.

У всіх обстежених жінок, що хворі на різні форми перебігу ПВГІ, було також проведено дослідження рівня зниження інтенсивності продукції ІФН- $\gamma$  залежно від інфікованості ВПЛ низького та високого ризику онкогенності.

Згідно з результатами проведених досліджень, у хворих на клінічну, субклінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції, які були інфіковані ВПЛ низького ризику онкогенності, рівень  $\gamma$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів коливався від 40 до 60 ОД/мл. Більш суттєве зниження продукції ІФН- $\gamma$  встановлено в групі хворих, які були інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, зокрема, відповідний показник у пацієнтів із різними формами перебігу інфекції коливався від 10 до 40 ОД/мл. При цьому, в пацієток цієї групи з діагностованою субклінічною та латентною

формами перебігу інфекції реєструвалось найбільш інтенсивне зниження  $\gamma$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів. Середні показники логарифмічних значень титрів ІФН- $\gamma$  у хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу папіломавірусної інфекції зменшувались відповідно до  $6,4 \pm 0,8$ ;  $6,2 \pm 0,5$ ;  $5,4 \pm 0,4$  ( $P < 0,05$ ), порівняно з  $7,6 \pm 0,6$  у практично здорових жінок.

### Дослідження показників клітинного й гуморального імунітету

Доведено, що ІФН- $\gamma$  продукується переважно Т-лімфоцитами, зокрема CD4+-клітинами, у відповідь на мітогенну активність у присутності допоміжних клітин – моноцитів та В-лімфоцитів. Крім цього, можливими клітинами – продуцентами ІФН- $\gamma$  є В-лімфоцити при їх тривалому культивуванні з мітогенами та О-клітини периферійної крові, які володіють цитотоксичною дією, а також клітини, які при стимуляції малими дозами мітогенів не утворюють розеток із еритроцитами барана. Згідно з літературними даними, при низькій вірусній інфекції відбувається зменшення чисельності лімфоцитів і пригнічення їх функціональної активності, що є наслідком порушення бластної трансформації та продукції цими клітинами ІФН [3].

При дослідженні показників клітинного імунітету в частини обстежених жінок, які хворі на папіломавірусну генітальну інфекцію, було встановлено, що пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  у відповідь на ФГА супроводжувалось зміною в периферійній крові відносної та абсолютної кількості Т-хелперів (CD4+-клітин), активних Т-клітин (CD3+DR+-клітин), Т-супресорів (CD8+-клітин), а також CD19+ В-лімфоцитів та В-клітин, які експресували активаційні антигени DR+.

Згідно з результатами проведених досліджень, було встановлено, що у 37% обстежених жінок, що хворі на клінічну форму перебігу, а також у 22% з латентною формою перебігу папіломавірусної інфекції, в яких продукція ІФН- $\gamma$  не була порушена, кількість CD3+, CD4+ та CD3+DR+Т-клітин відповідала рівню відповідних показників у пацієнтів групи контролю. Питома вага CD19+ та CD3-DR+ В-лімфоцитів у крові цих пацієток також було в межах норми. Крім того, у відповідних хворих величина індексу відношення CD4/CD8 не змінювалась порівняно з відповідними показниками у групі контролю (табл. 3).

Разом із тим, при аналізі показників клітинного імунітету в групі жінок, що хворі на клінічну форму перебігу інфекції, в яких здатність лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  була порушеною, реєструвалась тенденція до зниження чисельності CD3+DR+-клітин. При цьому відмінність була недостовірною порівняно з показниками в групі контролю. Питома вага CD8+Т-лімфоцитів крові у цих хворих була

на рівні показників контрольної групи. Разом із тим, величина індексу відношення CD4/CD8 знижувалась із  $1,7 \pm 0,19$  ум. од. у групі контролю до  $1,3 \pm 0,2$  ум. од.

У групах обстежених жінок, що хворі на латентну форму перебігу папіломавірусної інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН- $\gamma$  у знижених титрах, порівняно з контролем, питома вага CD4+ у крові зменшувалась до  $679,8 \pm 129,4$  кл/мкл порівняно з  $838,9 \pm 123,1$  і  $814,7 \pm 97,4$  кл/мкл відповідно у контрольній групі та у хворих на латентну форму перебігу інфекції, в яких  $\gamma$ -інтерфероногенна активність лейкоцитів була на рівні показників у групі контролю. Питома вага клітин із фенотипом CD3+DR+ у крові жінок, що хворі на латентну форму перебігу інфекції зі зниженою  $\gamma$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, також знижувалась і становила  $66,3 \pm 8,7$  ( $P < 0,05$ ) кл/мкл порівняно з  $130,7 \pm 10,8$  кл/мкл у групі контролю та  $119,2 \pm 27,2$  кл/мкл у хворих на латентну форму перебігу захворювання, в яких інтенсивність синтезу ІФН- $\gamma$  знаходилась на рівні показників контролю. Чисельність CD8+-клітин у крові хворих на латентну форму перебігу інфекції зі зниженою здатністю лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$ , була наближеною до показників у групі контролю, проте величина індексу відношення CD4/CD8 зменшувалась до  $1,2 \pm 0,3$  ум. од. порівняно з  $1,7 \pm 0,1$  ум. од. в групі контролю (табл. 3).

У крові обстежених жінок, що хворі на субклінічну форму перебігу ПВГІ, в яких було виявлене найбільш суттєве пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$ , рівень CD4+-клітин зменшувався до  $724,3 \pm 98,5$  ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $838,9 \pm 123,1$  кл/мкл у групі контролю. Кількість CD3+DR+ Т-лімфоцитів у пацієнток цієї групи спостереження також суттєво зменшувалась і ста-

новила  $60,4 \pm 21,4$  ( $P < 0,05$ ) кл/мкл порівняно з  $130,7 \pm 10,8$  кл/мкл у групі контролю. Потрібно також відзначити, що зниження інтенсивності синтезу лейкоцитарного ІФН- $\gamma$  у хворих цієї групи супроводжувалось тенденцією до підвищення питомої ваги CD8+Т-лімфоцитів. Разом із тим, порівняно з відповідними показниками в групі контролю ця різниця була недостовірною. Перерозподіл питомої ваги CD4+ та CD8+Т-лімфоцитів у хворих на субклінічну форми перебігу папіломавірусної інфекції призводив до зниження величини індексу відношення із  $1,7 \pm 0,1$  ум. од. у групі контролю до  $1,47 \pm 0,3$  ум. од. (табл. 3).

Установлено, що пригнічення спроможності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  у хворих на клінічну форми перебігу папіломавірусної інфекції супроводжувалось зменшенням у крові хворих кількості CD19+-лімфоцитів до  $131,1 \pm 34,1$  кл/мкл ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $177,8 \pm 31,4$  кл/мкл у групі контролю. При латентній та субклінічних формах перебігу інфекцій у групах жінок із порушеною  $\gamma$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів реєструвалась тенденція до зниження рівня В-лімфоцитів, які експресують CD19+-антигени, але встановлена різниця відповідних показників була недостовірною порівняно з групою контролю.

Кількість В-лімфоцитів із фенотипом CD3-DR+ у крові жінок із пригніченим  $\gamma$ -інтерфероногенезом суттєво зменшувалась у хворих на клінічну та латентну форми перебігу інфекції порівняно з групою контролю. Зокрема, питома вага відповідних клітин зменшувалась з  $201,9 \pm 65,2$  кл/мкл у контрольній групі до  $151,7 \pm 38,4$  ( $P < 0,05$ ) та  $143,7 \pm 34,2$  кл/мкл у хворих на клінічну й латентну форми перебігу інфекції відповідно. У жінок, що хворі на суб-

**Таблиця 3. Показники чисельності Т- та В-лімфоцитів і їх субпопуляцій у крові жінок, що хворі на різні форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції при нормальному та зниженому рівнях продукції ІФН- $\gamma$**

Показник	Рівень продукції ІФН- $\gamma$					
	Група контролю	Хворі на клінічну форму перебігу інфекції		Хворі на латентну форму перебігу інфекції		Хворі на субклінічну форму перебігу інфекції
		Норма	У межах норми	Знижений	У межах норми	
CD3+ (%)	$70,0 \pm 5,6$	$66,4 \pm 3,2$	$64,5 \pm 3,7$	$67,4 \pm 7,3$	$67,8 \pm 5,2$	$68,2 \pm 6,7$
(абс.)	$1398,4 \pm 118,3$	$1410,5 \pm 246,1$	$1219,4 \pm 213,2$	$1341,7 \pm 237,4$	$1313,7 \pm 218,3$	$1241,2 \pm 214,2$
CD4+ (%)	$42,3 \pm 2,6$	$39,3 \pm 8,2$	$36,4 \pm 8,4$	$41,1 \pm 1,7$	$36,7 \pm 2,3$	$35,9 \pm 3,2^*$
(абс.)	$838,9 \pm 123,1$	$841,2 \pm 194,2$	$615,4 \pm 127,0$	$814,7 \pm 97,4$	$679,8 \pm 129,4$	$724,3 \pm 98,5^*$
CD8+ (%)	$25,8 \pm 2,9$	$30,7 \pm 2,4$	$27,3 \pm 5,8$	$26,4 \pm 3,2$	$27,4 \pm 2,3$	$28,1 \pm 3,2^*$
(абс.)	$506,8 \pm 83,2$	$612,7 \pm 63,8$	$509,3 \pm 124,1$	$491,8 \pm 96,4$	$529,7 \pm 121,4$	$519,2 \pm 96,4^*$
CD3+DR+(%)	$6,1 \pm 1,9$	$7,4 \pm 2,1$	$4,9 \pm 2,2^*$	$6,0 \pm 2,3$	$4,3 \pm 1,8^*$	$4,3 \pm 1,7^*$
(абс.)	$130,7 \pm 10,8$	$172,4 \pm 32,1$	$76,9 \pm 24,3$	$119,2 \pm 27,2$	$66,3 \pm 8,7^*$	$60,4 \pm 21,4^*$
CD19+ (%)	$8,9 \pm 2,1$	$8,7 \pm 2,6$	$6,8 \pm 1,8$	$7,1 \pm 2,2$	$7,9 \pm 2,1$	$6,7 \pm 2,4$
(абс.)	$177,8 \pm 31,4$	$196,4 \pm 76,4$	$131,1 \pm 34,1^*$	$168,4 \pm 56,0$	$153,1 \pm 29,0$	$151,2 \pm 34,2$
CD3-DR+ (%)	$10,3 \pm 1,9$	$8,9 \pm 2,6$	$8,1 \pm 1,8^*$	$9,4 \pm 2,9$	$7,2 \pm 1,3^*$	$10,5 \pm 3,8$
(абс.)	$201,9 \pm 65,2$	$191,7 \pm 74,2$	$151,7 \pm 38,4^*$	$239,4 \pm 73,1$	$143,7 \pm 34,2^*$	$173,1 \pm 30,4$

\* $P < 0,05$  відносно показників у групі контролю

клінічну форму перебігу інфекції, в крові рівень CD3-DR+-лімфоцитів зменшувався до  $173,1 \pm 30,4$  ( $P < 0,05$ ), але порівняно з відповідними показниками в контрольній групі різниця була недостовірною (табл. 3).

Враховуючи те, що В-лімфоцити є попередниками імуноглобулінсинтезуючих клітин, із метою встановлення можливої кореляційної залежності між порушеннями в системі ІФН, клітинного й гуморального імунітету в жінок, що хворі на різні форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції, проводилось дослідження рівнів сироваткових імуноглобулінів основних класів, зокрема IgG, IgA, IgM.

Згідно з результатами проведених досліджень, було встановлено, що в обстежених хворих жінок порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН-γ не супроводжувалось суттєвою зміною показників імуноглобулінів відповідних класів. Результати цих досліджень представлено у таблиці 4.

Згідно з наведеними в табл. 4 даними, не встановлено залежності між вмістом сироваткових IgG і IgM та γ-інтерфероногенною активністю лейкоцитів. Щодо рівня сироваткового IgA, то було встановлено, що пригнічення здатності лейкоцитів у хворих жінок до продукції ІФН-γ супроводжувалось тенденцією до зміни його вмісту. Зокрема, у частини жінок із клінічною та латентною формами перебігу інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН-γ в межах нормальних показників, вміст IgA в сироватці крові підвищувався порівняно з показниками групи контролю й становив відповідно  $2,24 \pm 0,3$  та  $2,6 \pm 0,3$  г/л ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $1,92 \pm 0,2$  г/л. Пригнічення γ-інтерфероногенної активності лейкоцитів у жінок, що хворі на клінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції, супроводжувалось зниженням вмісту сироваткового IgA відповідно до  $1,64 \pm 0,2$  та  $1,57 \pm 0,1$  г/л ( $P < 0,05$ ), проте порівняно з відповідними показниками у групі контролю різниця була недостовірною. Разом із тим, середній показник вмісту IgA в сироватці крові хворих на субклінічну форму перебігу папіломавірусної інфекції був достовірно зниженим і становив  $1,87 \pm 0,5$  г/л (табл. 4).

Аналіз результатів цих досліджень вказує на те, що в частини хворих на ПВГІ, в яких здатність

лейкоцитів до продукції ІФН-γ не порушувалась, кількість CD4+, CD3+DR+T-клітин та CD19+ і CD3-DR+B-лімфоцитів не змінювалась порівняно з відповідними показниками в пацієнтів контрольної групи. Крім того, у цих хворих істотно не змінювались показники рівня CD8+T-лімфоцитів, а індекс відношення CD4/CD8 був на рівні відповідних показників у групі контролю. Разом із тим, у цих хворих жінок було зареєстровано підвищення вмісту сироваткового IgA.

У групі жінок, що хворі на субклінічну форму перебігу ПВГІ зі встановленим порушенням здатності лейкоцитів до продукції ІФН-γ, реєструвалось зменшення відносної та абсолютної кількості CD4+ і CD3+DR+T-лімфоцитів. Потрібно також відзначити, що інтенсивність синтезу ІФН-γ була суттєво зниженою у хворих жінок, в яких зменшувалась питома вага CD4+ та CD3+DR+-клітин. У них за рахунок зниження кількості CD4+T-лімфоцитів зменшувалась величина індексу відношення CD4/CD8.

В обстежених жінок, що хворі на клінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції зі встановленим порушенням здатності лейкоцитів до продукції ІФН-γ, реєструвалось зменшення питомої ваги В-лімфоцитів, які експресували CD3-DR+-антигени. Крім цього, у хворих на клінічну форму перебігу інфекції реєструвалось зниження кількості CD19+-клітин.

Згідно з результатами проведених досліджень, в обстежених хворих жінок із порушеною здатністю лейкоцитів до продукції ІФН-γ в сироватці крові не було зареєстровано змін вмісту імуноглобулінів основних класів (IgG, IgA, IgM). Разом із тим, у групі хворих, в яких не було зареєстровано порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН-γ, спостерігалось підвищення вмісту сироваткового IgA.

#### Дослідження показників продукції лейкоцитарного фактора некрозу пухлин

На сучасному етапі доведено, що регуляція та індукція імунної відповіді суттєво залежить від взаємодії системи ІФН з іншими цитокінами. До цитокінів, які володіють спроможністю потенціювати дію ІФН, відноситься ФНП.

**Таблиця 4. Показники рівня сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) у жінок, що хворі на різні форми перебігу ПВГІ при нормальному та зниженому рівнях продукції ІФН-γ**

Групи обстеження	Рівень продукції ІФН-γ	Рівень сироваткових імуноглобулінів (г/л)		
		IgG	IgA	IgM
Група контролю	Нормальний	$10,8 \pm 0,3$	$1,92 \pm 0,2$	$1,28 \pm 0,3$
Хворі на клінічну форму перебігу ПВГІ	Нормальний	$8,32 \pm 0,6$	$2,24 \pm 0,2^*$	$1,53 \pm 0,4$
	Знижений	$8,56 \pm 1,4$	$1,64 \pm 0,2$	$1,52 \pm 0,5$
Хворі на латентну форму перебігу ПВГІ	Нормальний	$7,48 \pm 2,7$	$2,6 \pm 0,3^*$	$1,17 \pm 0,2$
	Знижений	$8,69 \pm 1,9$	$1,57 \pm 0,1$	$1,45 \pm 0,3$
Хворі на субклінічну форму перебігу ПВГІ	Знижений	$8,12 \pm 2,1$	$1,87 \pm 0,5$	$1,32 \pm 0,3$

\* $P < 0,05$  – відповідно показників у групі контролю

Встановлено також, що ФНП та ІФН- $\gamma$  синергічно стимулюють проліферацію В-клітин і сприяють підвищенню кількості імуноглобулінсекретуючих клітин за наявності мітогенстимульованих Т-лімфоцитів, а також прискорюють міграцію нейтрофілів і секрецію ними вільного кисню та пригнічують міграцію й диференціювання макрофагів. Разом із тим, доведено, що ФНП- $\alpha$  є коstimулятором ІЛ-2-залежної продукції ІФН- $\gamma$  лейкоцитами периферійної крові. ІФН- $\gamma$  підвищує інтенсивність синтезу лейкоцитарного ФНП- $\alpha$  та ФНП- $\beta$ , індукованого ІЛ-2 або мітогенами, а також збільшує кількість рецепторів до ФНП на імуніцитах [3].

Згідно з результатами проведених нами досліджень, в обстежених жінок, інфікованих ВПЛ низького онкогенного ризику, із діагностованою клінічною та латентною формами перебігу папіломавірусної інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН- $\gamma$  в титрах наближених до показників у групі контролю, реєструвалось зростання спонтанної та індукованої ліпополіцукридом (ЛПЦ) продукції ФНП у культурі лейкоцитів периферійної крові. Зокрема, показники імунних циркулюючих тіл (ІЦТ) у спонтанному тесті у хворих на клінічну та латентну форми перебігу інфекції підвищувались і становили відповідно  $23,2 \pm 3,4$  та  $29,3 \pm 2,9\%$  ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $12,6 \pm 2,3\%$  в групі контролю. У стимульованому ЛПЦ тесті показники ІЦТ у жінок, що хворі на клінічну та латентну форми перебігу з нормальними показниками  $\gamma$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів, зростали відповідно до  $34,3 \pm 8,3$  та  $33,6 \pm 5,2\%$  ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $25,2 \pm 4,3\%$  у контролі. Разом із тим, активація клітин-продуцентів лейкоцитарного ФНП у хворих на клінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції із нормальною  $\gamma$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів проходила неповно, враховуючи те, що їх функціональний резерв (різниця між показниками ЛПЦ-стимульованого та спонтанного тестів) перебував в межах величин групи контролю. У групі відповідних хворих на латентну форму перебігу інфекції цей показник зменшувався до  $4,1 \pm 1,6$  ум. од. порівняно з  $12,2 \pm 2,8$  ум. од. у пацієнтів групи контролю.

В обстежених жінок, що інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, в яких було діагностовано клінічну й латентну форми перебігу інфекції та виявлено порушення здатності лейкоцитів до синтезу ІФН- $\gamma$ , спостерігалась тенденція до зростання показників продукції ФНП. Разом із тим, відповідна тенденція була недостовірною порівняно з показниками в пацієнтів групи контролю. Зокрема, для спонтанного тесту величина ІЦТ становила  $20,6 \pm 4,8$  та  $19,6 \pm 4,3\%$  ( $P > 0,05$ ) відповідно при клінічній та латентній формах перебігу інфекції порівняно з  $12,3 \pm 3,7\%$  у групі контролю. При ЛПЦ-стимульованій продукції ФНП ці показники були  $27,2 \pm 7,4$  і  $29,4 \pm 3,9$  ( $P > 0,05$ ) відповідно у хворих на

клінічну та латентну форми перебігу інфекції порівняно з  $25,2 \pm 4,3$  у групі контролю. Функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у відповідних хворих на клінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції не відрізнявся суттєво від показників у пацієнтів контрольної групи.

Разом із тим, у жінок, що інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, в яких було діагностовано субклінічну форму перебігу ПВП та суттєве зниження  $\gamma$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів крові, показники спонтанного та стимульованого ЛПЦ синтезу лейкоцитарного ФНП суттєво зростали. Зокрема, інтенсивність продукції спонтанного та індукованого лейкоцитарного ФНП, згідно з показниками ІЦТ, підвищувалась до  $32,6 \pm 3,4\%$  ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $25,2 \pm 4,3\%$  у контрольній групі. Потрібно також відзначити, що при субклінічній формі перебігу інфекції функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП, згідно з різницею між показниками спонтанного та стимульованого тестів, зменшувався до  $4,0 \pm 1,7$  ум. од. ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $12,2 \pm 2,8$  ум. од. у контролі.

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на наявність певного взаємозв'язку між продукцією ІФН- $\gamma$ , ФНП, особливостями форми перебігу папіломавірусної інфекції та інфікованістю типами ВПЛ низького й високого ризику онкогенності.

У переважної більшості обстежених жінок, що інфіковані типами ВПЛ низького онкогенного ризику з клінічною (доброякісною) формою перебігу інфекції, а також у частини жінок із латентною формою перебігу інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН- $\gamma$  в титрах від 80 до 160 Од/мл., інтенсивність продукції лейкоцитарного ФНП у спонтанному та стимульованому ліпополіцукридом тестах зростала. Функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у відповідних хворих суттєво не відрізнявся від показників у пацієнтів контрольної групи. Разом із тим, у частини хворих на латентну форму перебігу інфекції та у всіх обстежених хворих на субклінічну форму перебігу інфекції, в яких було діагностовано інфікування типами ВПЛ високого онкогенного ризику, зниження рівня продукції ІФН- $\gamma$  супроводжувалась суттєвим підвищенням інтенсивності спонтанного та стимульованого ліпополіцукридом синтезу лейкоцитарного ФНП. Потрібно також відзначити, що функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у відповідних хворих суттєво зменшувався.

### **Показники функціональної активності клітин фагоцитарної системи (моноцити, нейтрофіли) у жінок, що хворі на різні форми перебігу папіломавірусної інфекції**

Згідно з результатами проведених досліджень, було встановлено, що в жінок, які хворі на клініч-

ну (доброякісну) форму перебігу ПВГІ й інфіковані ВПЛ низького онкогенного ризику, незалежно від рівня синтезу ІФН- $\gamma$  функціональна активність моноцитів крові зростала за показником фагоцитозу, але суттєво не змінювалась за фагоцитарним індексом і за показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів.

У частини обстежених жінок, що хворі на латентну форму перебігу інфекції та інфіковані ВПЛ низького ризику онкогенності, лейкоцити яких продукували ІФН- $\gamma$  в титрах від 80 до 160 ОД/мл., показник фагоцитозу моноцитів зростав, проте їх фагоцитарний індекс був наближений до показників у пацієнтів групи контролю. Разом із тим, у відповідних хворих жінок показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів для моноцитів були на рівні показників у групі контролю, але їх функціональний резерв суттєво зменшувався. У жінок, що хворі на латентну форму перебігу інфекції та інфіковані ВПЛ високого типу онкогенного ризику зі зниженою здатністю лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$ , функціональна активність моноцитів за показниками фагоцитозу підвищувалась. При цьому, фагоцитарний індекс моноцитів, а також показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів не змінювались порівняно з контрольною групою. Функціональний резерв моноцитів згідно з різницею між показниками ЛПЦ-стимульованого та спонтанного НСТ-тестів у відповідних хворих зі зниженою  $\gamma$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів зменшувався з  $7,0 \pm 1,0$  ум. од. у групі контролю до  $4,8 \pm 1,2$  ум. од.

Активність моноцитів зростала також у жінок із діагностованою субклінічною формою перебігу папіломавірусної інфекції зі зниженою продукцією ІФН- $\gamma$ , які були інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності. Зокрема, показник фагоцитозу у відповідних хворих підвищувався порівняно з пацієнтами групи контролю. Разом із тим, фагоцитарний індекс моноцитів та їх кисеньзалежна бактерицидна активність у жінок цієї групи не змінювались порівняно з контрольною групою.

Аналіз показників функціональної активності нейтрофілів крові жінок, що хворі на ПВГІ, вказує на суттєве зростання їх кисеньзалежної бактерицидної активності. При цьому, показники НСТ-тесту підвищувались як у хворих зі зниженою  $\gamma$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, так і у хворих жінок, лейкоцити яких продукували ІФН- $\gamma$  на рівні групи контролю. Разом із тим, у хворих на клінічну та латентну форми перебігу папіломавірусної інфекції, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, в яких інтенсивність синтезу ІФН- $\gamma$  зменшувалась, кисеньзалежна бактерицидна активність нейтрофілів у спонтанному та стимульованому НСТ-тестах зростала. Зокрема, у пацієнток,

що хворі на клінічну та латентну форми перебігу ПВГІ зі зниженою  $\gamma$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, показники спонтанного НСТ-тесту для нейтрофілів зростали до  $53,2 \pm 2,4$  і  $58,7 \pm 2,8\%$  ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $35,7 \pm 1,4$  і  $42,7 \pm 3,9\%$  відповідно у хворих цих груп обстежених жінок, в яких здатність лейкоцитів до синтезу ІФН- $\gamma$  не порушувалась, та порівняно з  $28,7 \pm 1,2\%$  у групі контролю. При цьому показники стимульованого НСТ-тесту для нейтрофілів підвищувались відповідно до  $61,7 \pm 4,9$  і  $62,9 \pm 4,2\%$  ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $44,9 \pm 2,7$  і  $46,1 \pm 3,1\%$  при нормальному рівні продукції ІФН- $\gamma$  та  $37,9 \pm 2,1\%$  у групі контролю. У хворих на субклінічну форму перебігу ПВГІ, інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів для нейтрофілів підвищувались порівняно з контрольною групою до  $51,2 \pm 4,6$  і  $58,1 \pm 5,3\%$  ( $P < 0,05$ ).

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на відсутність у жінок, що хворі на ПВГІ, кореляційної залежності між функціональною активністю нейтрофілів за показниками фагоцитозу, фагоцитарного індексу та здатністю лейкоцитів крові до продукції ІФН- $\gamma$ . В обстежених хворих жінок незалежно від рівня продукції ІФН- $\gamma$  лейкоцитами *in vitro* у відповідь на індукцію ФГА спостерігалась часткова активація моноцитів (згідно з показниками фагоцитозу) та нейтрофілів (згідно з показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів) крові. Разом із тим, у жінок, що хворі на латентну форму перебігу інфекції та інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності зі зниженою  $\gamma$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, кисеньзалежна бактерицидність нейтрофілів зростала інтенсивніше, згідно з показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів.

Таким чином, в обстежених жінок, що хворі на ПВГІ, пригнічувалась здатність лейкоцитів крові до продукції ІФН- $\gamma$  *in vitro* у відповідь на ФГА. Інтенсивність синтезу ІФН- $\gamma$  порушувалось у хворих жінок, що інфіковані ВПЛ високого онкогенного ризику, в яких було виявлено зниження поточної ваги CD4+ та CD3+DR+-клітин у крові, а також зменшення величини індексу відношення CD4/CD8. Пригнічення продукції ІФН- $\gamma$  в обстежених хворих не супроводжувалось зміною показників гуморального імунітету. Потрібно також відзначити, що в обстежених хворих жінок, лейкоцити яких продукували ІФН- $\gamma$  в титрах на рівні показників у пацієнтів контрольної групи, кількість CD4+, CD3+DR+-Т-клітин та індекс CD4/CD8 не змінювались порівняно з контролем. При цьому реєструвалось підвищення вмісту сироваткового ІФН і зростання інтенсивності синтезу ФНП. Пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\gamma$  при клінічній (доброякісній) і латентній формах перебігу ПВГІ супроводжувалось більш інтенсивною ки-

сеньзалежною бактерицидною активністю нейтрофілів крові.

### **Рівень продукції ІФН- $\alpha$ в жінок, що хворі на папіломавірусну генітальну інфекцію**

Перебіг ПВГІ в обстежених жінок характеризувався пригніченням інтенсивності синтезу лейкоцитарного ІФН- $\alpha$ . При цьому, ступінь цієї пригніченості була різною залежно від форми перебігу інфекції, а також від інфікованості жінок ВПЛ низького або високого ризику онкогенності.

Згідно з результатами проведених досліджень, було встановлено, що при клінічній (доброякісній) формі перебігу інфекції продукція ІФН- $\alpha$  була зниженою тільки у хворих, що інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності. Титри ІФН- $\alpha$  у цих пацієнток коливались від 80 до 160 ОД/мл. При цьому, лейкоцити периферійної крові в пацієнтів групи контролю (практично здорові жінки), продукували ІФН- $\alpha$  в титрах від 320 до 1260 ОД/мл.

Інтерфероногенна активність лейкоцитів крові була порушеною в усіх жінок, що інфіковані ВПЛ високого онкогенного ризику з латентною та субклінічною формами перебігу ПВГІ. Середні показники логарифмічних значень титрів ІФН- $\alpha$  у жінок, що хворі на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу папіломавірусної інфекції зменшувались відповідно до  $8,2 \pm 0,2$ ,  $6,54 \pm 0,4$  та  $6,23 \pm 0,3$  ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $9,0 \pm 0,4$  у пацієнток контрольної групи спостереження.

На сучасному етапі встановлено, що клітинами-продуцентами ІФН- $\alpha$  є практично всі імуніцити. Разом із тим, основним джерелом продукції ІФН- $\alpha$  вважаються клітини фагоцитарної системи – моноцити/макрофаги та В-лімфоцити. Крім цього, у відповідь на дію вірус-індукованих та туморогенних клітин ІФН- $\alpha$  продукується О-клітинами периферійної крові, які характеризуються НК-активністю [3]. Більшість дослідників заперечують значення Т-лімфоцитів у продукції ІФН- $\alpha$ . Разом із тим, окремими дослідниками висловлюється думка щодо можливості опосередкованого значення Т-лімфоцитів у продукції ІФН- $\alpha$ , зокрема, через регуляцію їх цитокінами функціональної активності клітин-продуцентів цього типу ІФН-моноцитів/макрофагів і В-клітин [1].

Згідно з результатами проведених нами досліджень, в обстежених жінок, що хворі на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ, порушення здатності лейкоцитів периферійної крові до продукції ІФН- $\alpha$  супроводжувалось частковою зміною функціональної активності моноцитів. Зокрема, у хворих на клінічну форму перебігу інфекції зростала чисельність моноцитів, здатних до поглинання тест-бактерій, показник фагоцитозу моноцитів підвищувався до  $46,8 \pm 3,9\%$  ( $P < 0,05$ )

при нормальному та зниженому рівнях синтезу ІФН- $\alpha$  порівняно з  $35,6 \pm 4,6\%$  у групі контролю. Показник фагоцитозу для моноцитів зростав також у жінок, що хворі на латентну та субклінічну форми перебігу папіломавірусної інфекції, до  $47,2 \pm 2,3$  та  $50,7 \pm 3,2\%$  ( $P < 0,05$ ) відповідно. Активізація поглинальної функції моноцитів відбувалась неповністю, враховуючи те, що їх фагоцитарний індекс достовірно не змінювався порівняно з групою контролю. Було встановлено, що в обстежених хворих жінок із різною  $\alpha$ -інтерфероногенною активністю лейкоцитів кисеньзалежна бактерицидна активність моноцитів у спонтанному та стимульованому НСТ-тестах, а також їх функціональний резерв були наближені до показників у групі контролю. У жінок, що хворі на субклінічну форму перебігу папіломавірусної інфекції, реєструвалось зниження функціонального резерву моноцитів, згідно з різницею між показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів – до  $4,7 \pm 3,8$  ум. од. ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $7,0 \pm 1,0$  ум. од. у групі контролю.

Дослідження показників функціональної активності нейтрофілів крові в обстежених хворих жінок показало, що пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\alpha$  не супроводжувалось зміною їх поглинальної функції. Зокрема, було встановлено, що у хворих жінок незалежно від рівня  $\alpha$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів активність нейтрофілів, згідно з показниками фагоцитозу та фагоцитарного індексу, істотно не відрізнялась від показників у пацієнтів групи контролю. Разом із тим, було встановлено суттєве підвищення їх кисеньзалежної бактерицидності за показниками спонтанного та ЛПЦ стимульованого НСТ-тестів.

Зокрема, у жінок, що хворі на клінічну (доброякісну) форми перебігу ПВГІ із нормальним та зниженим рівнем продукції лейкоцитарного ІФН- $\alpha$ , показники спонтанного НСТ-тесту для нейтрофілів зростали відповідно до  $44,1 \pm 2,1$  та  $50,6 \pm 4,3\%$  ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $28,7 \pm 1,2\%$  у групі контролю. У стимульованому НСТ-тесті показники бактерицидної активності нейтрофілів крові цих хворих підвищувались до  $54,6 \pm 4,3$  та  $56,4 \pm 3,7\%$  ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $37,9 \pm 2,1\%$  у пацієнтів контрольної групи. В обстежених жінок із латентною формою перебігу папіломавірусної інфекції показники спонтанного та стимульованого НСТ-тестів нейтрофілів зростали відповідно до  $49,7 \pm 5,4$  та  $43,5 \pm 6,2\%$  ( $P < 0,05$ ). У хворих на субклінічну форму перебігу інфекції кисеньзалежна бактерицидність нейтрофілів за показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів підвищувалась відповідно до  $50,1 \pm 8,6$  та  $57,4 \pm 9,6\%$  ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $28,7 \pm 1,2$  та  $37,9 \pm 2,1\%$  у пацієнтів контрольної групи.

Було встановлено, що в жінок, які інфіковані ВПЛ низького онкогенного ризику із клінічною (доброякісною) формою перебігу інфекції, лейко-

цити яких продукували ІФН- $\alpha$  у титрах 320-640 Од/мл, функціональний резерв нейтрофілів, згідно з різницею між показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тестів, не змінювався порівняно з пацієнтами групи контролю. Пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- $\alpha$  у хворих на клінічну та латентну форми перебігу інфекції, які були інфіковані ВПЛ високого онкогенного ризику, супроводжувалось зниженням функціонального резерву нейтрофілів до  $5,8 \pm 0,4$  і  $6,2 \pm 0,3$  ум. од. ( $P < 0,05$ ) порівняно з  $9,2 \pm 0,9$  ум. од. у групі контролю. У хворих на субклінічну форму перебігу інфекції, які були інфіковані ВПЛ високого онкогенного ризику, також була зареєстрована тенденція до зниження функціонального рівня нейтрофілів. Разом із тим, показники відповідного зниження були недостовірними порівняно з групою контролю.

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що в жінок, які хворі на ПВГІ, неза-

лежно від рівня синтезу ІФН- $\alpha$  реєструвалась функціональна перебудова моноцитів і нейтрофілів периферійної крові. Заслуговує на увагу те, що зниження  $\alpha$ -інтерфероногенної активності лейкоцитів у хворих на різні форми перебігу ПВГІ, які були інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, супроводжувалось пригніченням функціонального резерву нейтрофілів за різницею показників стимульованого та спонтанного НСТ-тестів. Такі показники віддзеркалюють ефекторний потенціал системи фагоцитозу, що узгоджується з уявленнями про резервні можливості імунореактивності організму людини. Це дозволяє зробити припущення, що порушення інтенсивності синтезу лейкоцитарного ІФН- $\alpha$  у хворих на ПВГІ є пов'язаним зі зниженням ефекторного потенціалу клітин фагоцитарної системи, які продукують ІФН цього типу.

## Література

1. Вирусология / Под. ред. Б. Филдса, Д. Найпа. - М.: Мир. - 1989. - Т. 2. - С. 237.
2. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. - М.: Медицинская книга, 2006. - 80 с.
3. Ершов Ф.И. Синтез интерферона в норме и при патологии. - М.: Медицина, 1996. - 240 с.
4. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. В кн.: Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна. - М: Медиа Сфера, 2007. - С. 448-513.
5. Киселева В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. - М.: Медицина, 2003. - 42 с.
6. Ключарева С.В., Лялина Л.В., Данилов С.И., Катквичене Е.В. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления // Росс. Журнал кожн. и венерич. болезней. - 2007. - №4. - С.66-70.
7. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. - СПб: Ольга, 2000. - 571 с.
8. Кубанов А.А. Современные методы диагностики вируса папилломы человека // Вестн. дерматолог. и венеролог. - 2005. - №1. - С.26-35.
9. Мавров И.И. Половые болезни. - Харьков: Факт, 2002. - 788 с.
10. Маянский А.О., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. - Казань: Магариф, 1993. - 200 с.
11. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение. - М: Русский врач, 2004. - 36 с.
12. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н. и др. Папиллома вирусная инфекция как фактор репродуктивного риска (обзор литературы) // Проблемы репродукции. - 2008. - №1. - С.18-21.
13. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. - М.: Гэотар-Медиа, 2004. - 141 с.
14. Семенов Д.М. Клиническая картина и эпидемиология папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь // Охрана материнства и детства. - 2006. - №1 (7). - С.98-104.
15. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). - Беларусь: Витебский гос. мед. университет. - 2008. - 84 с.
16. Хандсвилд Х. Заболевания, передающиеся половым путем / Пер. с англ. под ред. А.А.Кубановой. - М.: Бином, 2006. - 295 с.
17. Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Клин. дерматол. и венерол. - 2008. - №5. - С.22-25.
18. Arany I., Stephen K., Status of local cellular immunity in interferon-responsive and nonresponsive human papillomavirus-associated lesion // Sexually Transmitted Diseases. - 1996. - Vol. 23, N 6. - P. 475-480.
19. Bergman A. Interferon as an adjuvant treatment for genital condyloma acumi-natum // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2005. - Vol. 49, N2. - P. 171-174.
20. Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J. Infect. Dis. - 2005. - Vol.191. - P. 182.
21. Castle P.E., Schiffman M., Gravitt P.E., Kendall H., Fishman S., et al. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods // J. Med. Virol. - 2002. - Vol.68, N3. - P.417-423.
22. Caussi D., Goedert J.J., Palefsky J. et al. Interaction of human immunodeficiency and papillomaviruses // Int. J. Cancer. - 1990. - N46. - P. 214-219.
23. Clerisi M., Stoccks N., Zajac R. et al. Detection of three distinct patterns of T helpers cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus – seropositive patients // J. Clin. Invest. - 1998. - Vol. 84. - P.1892-1899.
24. Fox P.A., Tung M. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost consideration // Amer. J. of Clinical Dermatology. - 2005. - Vol. 6. - P.365-381.
25. Franceschi S., Castellsague X., Dal Maso L. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in women // Br. J. Cancer. - 2002. - Vol. 86, N5. - P. 705-711.
26. Hamidi A.E., Liu H., Zhang Y. Archival cervical smears: a versatile resource for molecular investigations // Cytopathology. - 2002. - Vol. 13, N5. - P.291-299.
27. Kadish A., Ho G., Burk R. et al. Lymphoproliferative responses to human papillomavirus (HPV) type 16 proteins E6 and E7: Outcome of HPV infection and associated neoplasia // J. Nat. Cancer Instit. - 1997. - Vol. 89, N 17. - P. 1285-1293.
28. Peyton C.L., Gravitt P.E., Hunt W.C., Hundley R.S., Zhao M., Apple R.J., Wheeler C.M., Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population // J. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 183, N 11. - P.1554-1564.
29. Rentala M. Transmission of high-risk Human papillomavirus (HPV) between parents and infant // J. Clin. Microbiol. - 2005. - Vol. 43. - P.376-381.

Закінчення статті – у наступних номерах журналу