

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Савченко А.А.^{1,2}, Цхай В.Б.², Круглова Д.Ю.^{1,2},
Борисов А.Г.¹

¹ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск

² Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ, г. Красноярск

Резюме. С целью изучения иммунологических показателей у женщин с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) в зависимости от тяжести морфологических изменений в шейке матки обследовано 65 пациенток репродуктивного возраста. Обнаружено, что независимо от тяжести морфологических изменений в шейке матки у женщин с ПВИ наблюдается снижение количества NK-клеток и CD4⁺ лимфоцитов в крови, повышение содержания $\gamma\delta$ T-лимфоцитов. При сочетании субклинических форм инфекции с эндоцервикозом и лейкоплакией выявляются более выраженные нарушения со стороны клеточного иммунитета, чем при CIN I и CIN II. Предполагается, что на начальном этапе неопластических процессов на фоне ПВИ наблюдается более значимая реакция со стороны иммунной системы. В то же время функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов изменяется обратным образом: повышенная, в целом, при ПВИ, наиболее значимо изменяется при CIN I и CIN II.

Ключевые слова: лимфоциты, нейтрофильные гранулоциты, папилломавирусная инфекция, субклинические формы, лейкоплакия, дисплазия.

Savchenko A.A., Tskhay V.B., Kruglova D.Yu., Borisov A.G.

SOME IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN CERVICAL PATHOLOGY ASSOCIATED WITH PAPILLOMAVIRUS INFECTION

Abstract. To study immunological indices and functional activity of neutrophils in women with human papillomavirus infection (HPV), as well as their dependence on severity of cervical morphological alterations, we examined sixty-seven female patients in their reproductive age. It was found that, regardless of severity of pathological changes in uterine cervix, the women with HPV infection show decreased numbers of NK cells and CD4⁺ lymphocytes in peripheral blood, along with increased contents of $\gamma\delta$ T cells. In cases of combined sub-clinical infection with leukoplakia and endocervicosis, more severe disorders of cellular immunity were detectable than in CIN I and CIN II. It is assumed, that initial neoplastic processes with HPV background are accompanied by a more pronounced immune response. Meanwhile, functional activity of neutrophilic granulocytes varies in an inverse manner, being, generally, increased in common HPV infection, followed by most significant changes in CIN I and CIN II. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 3, pp 207-212)

Keywords: lymphocytes, neutrophilic granulocytes, papillomavirus infection, sub-clinical forms, leukoplakia, dysplasia.

Адрес для переписки:

Савченко Андрей Анатольевич,
НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: (905) 971-37-15.
Факс: (391) 228-06-83.
E-mail: aasavchenko@yandex.ru

Введение

Проблема генитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) в последние годы приобрела особую значимость, что обусловлено широкой распространенностью и онкогенным потенциалом возбудителя инфекции – вируса папилломы человека (ВПЧ) [2, 8, 12]. Характерной особен-

ностью данной патологии является поражение больных в молодом возрасте: максимальная заболеваемость ПВИ регистрируется в возрасте от 15 до 30 лет. Около 80% людей, ведущих половую жизнь, рано или поздно инфицируются ВПЧ, в результате чего болеют клинически выраженными формами инфекции либо становятся вирусносителями [9, 12]. В настоящее время описано более 100 серотипов ВПЧ, из которых около 30 поражают аногенитальную область. Выделяют типы ВПЧ низкого (6, 11, 42, 43, 44) и высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51) онкогенного риска. ВПЧ низкого онкогенного риска обычно ассоциированы с доброкачественными экзофитными аногенитальными бородавками, тогда как ВПЧ высокого онкогенного риска обнаруживаются в 95-100% случаев рака шейки матки [6].

В многочисленных работах доказано, что при ПВИ, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы [14, 18]. При этом полностью не исследованной остается роль нейтрофильных гранулоцитов – одной из основных систем, обеспечивающих морфологический гомеостаз и защитные реакции организма. Состояние реактивности нейтрофилов имеет важное значение при самых различных заболеваниях, особенно связанных с воспалительными процессами [4, 11]. Наряду с установленной ролью нейтрофильных гранулоцитов в формировании иммунобиологической реакции по ограничению и подавлению инфекции, известна их способность к выраженному цитотоксическому действию на опухолевые клетки, что отражает один из механизмов обеспечения противоопухолевой резистентности организма [5, 16].

Таким образом, целью исследования явилось изучение некоторых иммунологических показателей у женщин с ПВИ в зависимости от тяжести морфологических изменений в шейке матки.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Дорожной клинической больницы г. Красноярск в период с 2007 по 2009 год. Обследовано 65 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с патологией шейки матки и ПВИ. Проводилось комплексное обследование, включающее расширенную кольпоскопию, цитологические и морфологические методы (ножевая биопсия с диагностическим выскабливанием цервикального канала), определение ДНК ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При морфологическом обследовании определены сочетания субклинических форм ПВИ с эндоцервикозом

и лейкоплакией, а также ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки – цервикальные интраэпителиальные неоплазии I (CIN I) и II-III степени (CIN II) [8, 9]. В качестве контроля обследовано 58 здоровых женщин аналогичного возрастного диапазона. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинской Декларации (2001 г.).

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16 и CD19. 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 [10]. Концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агарозном геле по Манчини. Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза IgA ($IgA/CD20^+$), IgM ($IgM/CD20^+$) и IgG ($IgG/CD20^+$) [3]. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле.

Функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов определяли с помощью хемилюминесцентного анализа. Исследование спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) гранулоцитов крови осуществляли с помощью хемилюминесцентного анализатора «CL3606М» (СКТБ «Наука», г. Красноярск, Россия) по методу De Sole et al. [15]. Результаты хемилюминесцентного анализа характеризовали по следующим параметрам: времени выхода на максимум интенсивности (Tmax), максимальному значению интенсивности (Imax) и площади (S) под хемилюминесцентной кривой. Усиление ХЛ, индуцированной зимозаном, оценивали соотношением площади индуцированной (Синд.) к площади спонтанной (Сспонт.) и определяли как индекс активации.

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

Результаты

При исследовании популяционного состава лимфоцитов периферической крови у женщин

с патологией шейки матки (ПШМ), ассоциированной с ПВИ, обнаружено, что при субклинических формах ПВИ с эндоцервикозом относительно контрольного диапазона снижается процентное количество CD3⁺ лимфоцитов, относительное и абсолютное содержание CD16⁺ клеток и абсолютное количество CD19⁺ лимфоцитов (табл. 1). При сочетании субклинических форм ПВИ с лейкоплакией у женщин относительно показателей контрольной группы понижается относительное и абсолютное количество CD3⁺ и CD16⁺ лимфоцитов. В то же время при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях различия с контрольными показателями менее выражены: у женщин с CIN I выявляется только статистически достоверное снижение процентного содержания CD16⁺ клеток, при CIN II – понижение абсолютного количества данной клеточной популяции. Кроме того, у женщин с CIN II обнаружено повышение количества лейкоцитов в периферической крови относительно уровня, выявленного при лейкоплакиях.

Отсутствуют особенности изменений в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов у женщин

с ПВИ в зависимости от тяжести морфологических изменений в шейке матки. Так, у женщин при всех формах морфологических изменений в шейке матки снижается относительное и абсолютное содержание CD4⁺ лимфоцитов и CD3⁺CD4⁺CD8⁻ клеток и, соответственно, величина коэффициента CD4⁺/CD8⁺ (табл. 1).

Более выраженные особенности, в зависимости от тяжести морфологических изменений в шейке матки у женщин с ПВИ, установлены по показателям гуморального звена иммунной системы. Так, при сочетании субклинических форм ПВИ и эндоцервикоза относительно контрольных значений повышается концентрация IgM и IgG в сыворотке крови, а также уровень относительного синтеза IgM и содержание ЦИК (табл. 2). При сочетании субклинических форм ПВИ с лейкоплакией статистически достоверных различий с показателями контрольной группы не обнаружено. У пациенток с CIN I увеличивается только концентрация и уровень относительного синтеза IgM. При CIN II относительно контрольных показателей повышена только концентрация IgM, но относительно по-

ТАБЛИЦА 1. ПОПУЛЯЦИОННЫЙ И СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ПВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ШЕЙКЕ МАТКИ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль n = 58 1	Эндоцервикоз n = 26 2	Лейкоплакия n = 10 3	CIN I n = 16 4	CIN II n = 13 5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,90 4,75-7,25	5,40 4,50-6,80	4,75 4,20-5,70	5,50 4,55-7,20	6,40 5,40-7,90 p ₃ < 0,05
Лимфоциты, %	39,0 33,0-46,0	41,0 34,0-47,0	38,0 27,0-51,0	39,0 31,5-46,0	33,0 26,0-41,0
CD3 ⁺ , %	67,0 61,5-75,0	51,0 46,0-80,0 p ₁ < 0,05	53,0 47,0-60,0 p ₁ < 0,01	59,5 48,0-75,0	52,0 45,0-80,0
CD4 ⁺ , %	43,6 36,5-48,2	32,0 22,0-43,0 p ₁ < 0,001	27,5 24,0-30,0 p ₁ < 0,001	31,5 27,0-36,0 p ₁ < 0,001	28,0 22,0-39,0 p ₁ < 0,001
CD8 ⁺ , %	27,0 22,5-31,0	22,5 20,0-28,0	26,0 21,0-28,0	26,5 20,0-28,0	27,0 21,0-30,0
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻ , %	0,1 0,01- 0,1	3,0 0,0-13,0 p ₁ < 0,001	1,5 0,0-12,0 p ₁ < 0,05	3,5 0,0-5,5 p ₁ < 0,01	5,0 0,0-6,0 p ₁ < 0,01
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,56 1,29-2,00	1,34 0,92-1,84 p ₁ < 0,05	1,02 0,93-1,43 p ₁ < 0,01	1,25 0,99-1,65 p ₁ < 0,05	1,40 0,78-1,60 p ₁ < 0,05
CD16 ⁺ , %	18,0 14,0-23,4	13,5 8,0-21,0 p ₁ < 0,05	11,5 10,0-21,0 p ₁ < 0,05	14,5 10,5-17,5 p ₁ < 0,05	14,0 12,0-20,0
CD19 ⁺ , %	15,0 11,5-19,5	19,0 14,0-22,0	13,5 12,0-18,0	19,0 12,0-22,0	18,0 13,0-20,0

Примечание. p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₃ – -//- больных с лейкоплакией.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ПВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ШЕЙКЕ МАТКИ (Ме, С₂₅-С₇₅)

Показатели	Контроль n = 58 1	Эндоцервикоз n = 26 2	Лейкоплакия n = 10 3	CIN I n = 16 4	CIN II n = 13 5
IgA, г/л	1,73 1,07-3,98	1,30 0,90-2,20	1,65 1,10-2,50	1,30 0,80-1,75	2,00 1,40-2,40 p ₄ < 0,05
IgM, г/л	0,93 0,31-2,30	1,95 1,20-3,20 p ₁ < 0,01	1,35 1,10-2,50	2,20 1,15-2,85 p ₁ < 0,05	1,90 1,30-3,00 p ₁ < 0,05
IgG, г/л	10,15 6,98-14,75	12,80 11,20-17,00 p ₁ < 0,05	13,38 9,80-14,60	11,80 8,60-16,10	10,30 7,30-12,30 p ₂ < 0,05
IgA/CD19 ⁺ , нг/клетку	6,06 3,10-13,46	3,54 2,70-6,91	6,46 3,45-11,90	3,27 2,54-4,93	5,84 3,37-8,68 p ₄ < 0,05
IgM/CD19 ⁺ , нг/клетку	3,12 1,11-7,34	6,14 3,01-10,74 p ₁ < 0,05	7,76 3,25-9,40	5,35 4,10-11,87 p ₁ < 0,05	6,31 3,28-9,74
IgG/CD19 ⁺ , нг/клетку	37,07 23,13-62,25	33,55 25,50-48,45	56,77 28,43-83,33	35,18 22,09-53,77	34,21 20,30-37,51
ЦИК, о.е.	14,50 4,50-40,00	61,00 20,00-105,00 p ₁ < 0,05	20,00 15,00-34,00	19,00 18,00-34,00	54,00 16,00-62,00

Примечание. p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы.

казателей, выявленных при CIN I, увеличивается концентрация и уровень относительного синтеза IgA. Также относительно уровня субклинических форм ПВИ у пациенток с CIN II снижается концентрация IgG.

Установлены изменения хемилуминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у женщин с ПВИ в зависимости от тяжести морфологических изменений в шейке матки. При сочетании субклинических форм ПВИ с эндоцервикозом повышается уровень максимальной активности и площадь под кривой спонтанной хемилуминесценции (табл. 3). Также у больных данной группы относительно показателей контрольной группы уменьшается время выхода на максимум и увеличивается максимум и площадь зимозан-индуцированной хемилуминесценции нейтрофилов. Причем увеличение показателей индуцированной хемилуминесценции более выражено по сравнению с показателями спонтанной, что приводит к повышению величины индекса активации. У больных с лейкоплакиями относительно контрольных показателей повышается максимум интенсивности и площадь спонтанной и зимозан-индуцированной хемилуминесценции. При CIN I относительно контрольных значений уменьшается время выхода на максимум спонтанной хемилуминесценции нейтрофильных гранулоцитов и повышается

максимум интенсивности и площадь спонтанной и зимозан-индуцированной хемилуминесценции. Повышение показателей индуцированной хемилуминесценции более выражено, что приводит к статистически достоверному повышению величины индекса активации. При CIN II относительно контрольных значений повышается максимум интенсивности и площадь спонтанной и зимозан-индуцированной хемилуминесценции. Величина индекса активации повышается как относительно контрольного диапазона, так и уровня, выявленного у женщин с лейкоплакиями. Относительно значений, выявленных при сочетании субклинических форм ПВИ с эндоцервикозом, у женщин с CIN II уменьшается время выхода на максимум спонтанной хемилуминесценции.

Обсуждение

Анализ полученных результатов позволяет определить, что у женщин с ПВИ, независимо от тяжести морфологических изменений в шейке матки, наблюдается снижение содержания НК-клеток в крови. Известно, что НК-клетки являются одной из ключевых популяций клеток иммунной системы, ответственных за противовирусный и противоопухолевый иммунитет [11, 17]. Соответственно, снижение содержания

ТАБЛИЦА 3. СОСТОЯНИЕ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ПВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ШЕЙКЕ МАТКИ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль n = 58 1	Эндоцервикоз n = 26 2	Лейкоплакия n = 10 3	CIN I n = 16 4	CIN II n = 13 5
Спонтанная хемилюминесценция					
Tmax, (сек.)	1670 856-2526	1638 1213-2243	1239 411-1464	1262 966-1512 p ₂ < 0,05	1005 929-1486 p ₂ < 0,05
Imax, (о.е.)	6523 3723-11097	15219 8714-23339 p ₁ < 0,001	27567 3637-48127 p ₁ < 0,05	15823 3934-31245 p ₁ < 0,05	11883 2867-27443 p ₁ < 0,05
S, (о.е. × сек. × 10 ⁶)	0,29 0,14-0,57	0,99 0,40-2,31 p ₁ < 0,001	1,56 0,20-3,75 p ₁ < 0,01	1,66 0,19-2,77 p ₁ < 0,05	0,60 0,30-1,57 p ₁ < 0,01
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция					
Tmax, (сек.)	1759 1081-2800	1217 816-1463 p ₁ < 0,01	1543 1118-1704	1267 1033-1697	1000 756-1336
Imax, (о.е.)	12548 5814-23597	31755 21302-64232 p ₁ < 0,001	25494 12586-76395 p ₁ < 0,05	26083 11696-85472 p ₁ < 0,05	39000 17211-78278 p ₁ < 0,01
S, (о.е. × сек. × 10 ⁶)	0,47 0,26-1,30	1,98 0,85-4,84 p ₁ < 0,001	1,36 0,50-2,70 p ₁ < 0,05	3,55 0,91-7,10 p ₁ < 0,05	2,83 0,90-4,89 p ₁ < 0,001
Синд./ Спонт.	1,72 1,08-2,65	2,74 1,39-3,75 p ₁ < 0,05	1,75 0,99-2,50	2,54 1,49-3,66 p ₁ < 0,05	3,00 2,12-5,91 p _{1,3} < 0,05

Примечание. p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы, p₂ – -/- с группой больных ПВИ с эндоцервикозом, p₃ – -/- с группой больных ПВИ с лейкоплакией.

данной популяции клеток при ПВИ определяет понижение интенсивности противовирусного и противоопухолевого иммунитета. При этом снижение количества CD4⁺ лимфоцитов является дополнительным фактором развития функциональной недостаточности иммунной системы. Примечательно повышение содержания в периферической крови больных ПВИ γδТ-лимфоцитов. γδТ-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, 11]. γδТ-лимфоциты периферической крови имеют фенотип активированных клеток или клеток памяти [7]. 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 γδТ-лимфоцитов [11, 13]. Следовательно, повышение содержания данной фракции в периферической крови больных ПВИ связано с развитием инфекционного и неопластического процесса и его можно рассматривать как компенсаторную реакцию.

пластического процесса и его можно рассматривать как компенсаторную реакцию.

Изменения величин иммунологических показателей у женщин при ПВИ с разной степенью морфологических изменений в шейке матки более выражены при сочетании субклинических форм инфекции с эндоцервикозом и лейкоплакией, чем при CIN I и CIN II. Можно предположить, что на начальном этапе неопластических процессов на фоне ПВИ наблюдается более значимая реакция со стороны иммунной системы. В то же время на более поздних этапах развития неопластических процессов в шейке матки развивается ареактивность иммунной системы.

Роль нейтрофильных гранулоцитов при неопластических процессах в последние годы активно изучается [1, 5, 16]. Установлено, что при общей активации хемилюминесцентной реакции на фоне ПВИ при CIN I и CIN II сокращается время выхода на максимум спонтанной хемилюминесценции. Такая особенность реактивности нейтрофилов связана с готовностью клеток к быстрой реализации своих функций. При CIN II выявляется максимальный уровень индекса ак-

тивации, что также определяет высокий уровень функциональной активности клеток.

Таким образом, у женщин с ПВИ при наличии морфологических изменений в шейке матки выявляются в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов крови. Независимо от тяжести морфологических изменений в шейке матки у женщин с ПВИ наблюдается снижение количества НК-клеток и CD4⁺ лимфоцитов в крови. Повышение содержания $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в периферической крови больных ПВИ связано с развитием инфекционного и неопластического процесса и, по-видимому, его можно рассматривать как компенсаторную реакцию. При исследовании в зависимости от степени тяжести морфологических изменений в шейке матки у женщин с ПВИ установлено, что при сочетании субклинических форм инфекции с эндоцервикозом и лейкоплакией выявляются более выраженные нарушения со стороны клеточного иммунитета, чем при CIN I и CIN II. Предполагается, что на начальном этапе неопластических процессов на фоне ПВИ наблюдается более значимая реакция со стороны иммунной системы. В то же время функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов изменяется обратным образом: повышенная, в целом, при ПВИ, наиболее значительно изменяется при CIN I и CIN II.

Список литературы

1. Абрамовских О.С. Показатели функционального состояния нейтрофилов при патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4-5. – С. 409-412.
2. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. – М.: Медицинская книга, 2006. – 80 с.
3. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 3. – С. 34-35.
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.
5. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шкапова Е.А. Клинические аспекты функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов при онкопатологии. – Новосибирск: Наука, 2009. – 183 с.
6. Нарвская О.В. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 15-22.
7. Нижегородова Д.Б., Зафранская М.М. $\gamma\delta$ T-лимфоциты: общая характеристика, суб-

популяционный состав, биологическая роль и функциональные особенности // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2-3. – С. 115-130.

8. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков П.И. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Пособие для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 31 с.

9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 141 с.

10. Шестакова Е.В., Зурочка А.В., Квятковская С.В., Бецков С.Г., Дукардт В.В., Хайдуков С.В. Анализ контрольных показателей «Репликации Т-клеток» и «Сумма Т-клеток» при исследовании иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных больных и выявление дубль-негативных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD8⁻) // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 4-5. – С. 463-467.

11. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

12. Bodily J., Laimins L.A. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression // Trends Microbiol. – 2011. – Vol. 19, N 1. – P. 33-39.

13. Born W.K., Yin Z., Hahn Y.S. et al. Analysis of gamma delta T cell functions in the mouse // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184, N 8. – P. 4055-4061.

14. Einstein M.H., Schiller J.T., Viscidi R.P., Strickler H.D., Coursaget P., Tan T., Halsey N., Jenkins D. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns // Lancet Infect. Dis. – 2009. – Vol. 9, N 6. – P. 347-356.

15. De Sole P., Lippa S., Littarru G.P. Whole blood chemiluminescence: new technical method to value oxygen-dependent microbial activity granulocytes // J. Clin. Laboratory Autom. – 1983. – Vol. 3. – P. 391-400.

16. Luley K., Noack F., Lehnert H., Homann N. Local calprotectin production in colorectal cancer and polyps – active neutrophil recruitment in carcinogenesis // Int. J. Colorectal Dis. – 2011. – Vol. 26, N 5. – P. 603-607.

17. Wulff S., Pries R., Brngen K., Trenkle T., Wollenberg B. Decreased levels of circulating regulatory NK cells in patients with head and neck cancer throughout all tumor stages // Anticancer Res. – 2009. – Vol. 29, N 8. – P. 3053-3057.

18. Zhou Q., Zhu K., Cheng H. Ubiquitination in host immune response to human papillomavirus infection // Arch. Dermatol. Res. – 2011. – Vol. 303, N 4. – P. 217-230.

поступила в редакцию 12.09.2011

отправлена на доработку 09.10.2011

принята к печати 22.10.2011