

НИЗКАЯ СТЕПЕНЬ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ

И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Е.И. Кравцова, С.К. Батмен, А.А. Авакимян, М.И. Бiryukova, Х.И. Горринг
Кубанский государственный медицинский университет

Адрес для переписки:

Боровиков Игорь Олегович, bio2302@mail.ru

Ключевые слова:

ВПЧ-ассоциированное цервикальное интраэпителиальное поражение низкой степени, папилломавирусная инфекция, цитокиноterapia, рекомбинантный интерлейкин-2

Аннотация

В статье представлен опыт лечения пациенток с цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени (LSIL/CIN I), ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ), включавшего локальное применение рекомбинантного интерлейкина-2 (rIL-2), с оценкой клинико-микробиологической эффективности.

Цель исследования – определить сравнительную эффективность комплексного лечения пациенток с низкой степенью плоскоклеточного цервикального интраэпителиального поражения (LSIL) с применением на фоне эксцизионной терапии препарата рекомбинантного интерлейкина-2.

Материал и методы. Проведен сравнительный годичный анализ лечения двух групп пациенток с цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени: первая группа (n = 40) – радиоволновая петлевая эксцизия шейки матки, вторая группа (n = 37) – эксцизия и применение препарата рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин). Использовались кольпоскопия, цитогистологическое исследование биоптатов участков шейки матки, Pap-тест, ПЦР ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР).

Результаты и заключение. Опыт комплексной терапии и последующего наблюдения в течение года женщин с диагнозом «слабовыраженная дисплазия шейки матки; низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL/CIN I)», получавших местно препарат рекомбинантного интерлейкина-2, показал его высокую клиническую (нормализация кольпоскопической картины – 94,6%, гистологически подтвержденное отсутствие LSIL в цервикальных биоптатах – 91,9%) и микробиологическую (ПЦР-негативация ВПЧ ВКР – 78,4%) эффективность.

LOW-GRADE SQUAMOUS CELL INTRAEPITHELIAL LESION: POSSIBILITIES OF CYTOKINE THERAPY

I.I. Kutsenko, I.O. Borovikov, E.I. Kravtsova, S.K. Batmen, A.A. Avakimyan, M.I. Biryukova, H.I. Gorrington
Kuban State Medical University

For correspondence:

Igor O. Borovikov, bio2302@mail.ru

Key words:

HPV-associated low-grade squamous cervical intraepithelial lesion (LSIL), papillomavirus infection, cytokine therapy, recombinant interleukin-2

Для цитирования:

Куценко И.И., Боровиков И.О., Кравцова Е.И. и др. Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения: возможности цитокинотерапии. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; (4): 30–35. DOI 10.46393/27826392_2022_4_30

For citation:

Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Kravtsova E.I. et al. Low-grade squamous cell intraepithelial lesion: possibilities of cytokine therapy. Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections. 2022; (4): 30–35. DOI 10.46393/27826392_2022_4_30

Summary

The article deals with the experience of treating patients with a low-grade cervical intraepithelial lesion associated with human papillomavirus (HPV) with local use of recombinant interleukin-2 (rIL-2) with an assessment of clinical and microbiological efficacy.

Aim. To determine the comparative effectiveness of complex treatment of patients with a low degree of squamous cell cervical intraepithelial lesion (LSIL) with the use of recombinant interleukin-2 against the background of excisional therapy.

Material and methods. A comparative annual analysis of the treatment of two groups of patients with a low-grade cervical intraepithelial lesion was carried out: group I (n = 40) – radio wave loop excision of the cervix and group II (n = 37) – excision and use of the recombinant interleukin-2 (Roncoleukin). Used: colposcopy, cytohistological examination of biopsy specimens of cervical areas, Pap-test, PCR of human papillomaviruses of high carcinogenic risk.

Results and conclusion. Experience of complex therapy with one-year monitoring of women diagnosed with «Mild cervical dysplasia; low-grade squamous cell intraepithelial lesions (LSIL/CIN I)» with topical use of the drug recombinant interleukin-2, showed its high clinical (normalization of the colposcopic picture – 94.6%, histologically confirmed absence of LSIL in cervical biopsy – 91.9%) and microbiological (PCR negativation of HPV HRC – 78.4%) efficacy.

Вирус папилломы человека (ВПЧ), являясь в настоящее время наиболее распространенной инфекцией, передающейся половым путем, ответственен за возникновение неопластических поражений и рака шейки матки [1–3]. Несмотря на усилия по внедрению профилактической вакцинации против ВПЧ, рак шейки матки является четвертым наиболее распространенным раком среди сексуально активных женщин во всем мире [4]. Большинство женщин инфицируются ВПЧ спонтанно в течение 6–18 месяцев после полового дебюта, при этом прогрессирование от ВПЧ-носительства до цервикальной неоплазии и инвазивного рака зависит от множества факторов, первичным из которых является локальный гомеостаз цервико-вагинальной зоны [5, 6]. В настоящее время широко обсуждаются гипотезы о роли иммунных механизмов защиты хозяина от персистенции и активации неопластических процессов, вызванных папилломавирусной инфекцией (ПВИ) [1, 4, 7]. Врожденные и адаптивные иммунные реакции представляют собой первую линию локальной защиты против таких патогенов – проведенные исследования демонстрируют связь между цитокиновым профилем слизистой оболочки гениталий и различными вариантами персистенции ВПЧ-инфекции в шейке матки [8–10]. Предполагается, что цитокиновый ответ возникает в течение нескольких дней после ВПЧ-инфицирования и впоследствии, когда клиренс папилломавирусов достигает минимальных значений, поддерживается соответствующими эффекторными клетками [10–12]. Первоначальный ответ против инфекции ВПЧ включает зрелые антигенпрезентирующие клетки, которые секретируют цитокины и способствуют активации и рекрутированию других иммунных клеток к месту инфекции [8, 11, 13]. При взаимодействии с ними происходит дифференциация CD4+ и CD8+ «наивных» Т-клеток в разнонаправленные Th-эффекторные пулы и цитотоксические Т-лимфоциты, необходимые для эффективного поражения ВПЧ-инфицированных клеток [12–14]. Однако данный каскад воздействия иммунокомпетентных клеток не может полностью предотвратить прогрессирование

неопластического процесса – ВПЧ использует механизмы уклонения для ограничения противовирусной активности иммунного ответа, что приводит к толерантности к ВПЧ-инфекции [9, 13–15]. Вирус может влиять как на дифференцировку моноцитов в зрелые дендритные клетки, так и на функциональность CD4+/CD8+ и регуляторных Т-клеток [11, 14, 16]. Ассоциирующиеся с нарушенной врожденной и адаптивной иммунной защитой изменения цитокинового профиля при Th2-поляризации иммунного ответа с гиперсекрецией противовоспалительного цитокина IL-10 на фоне снижения регуляторных IL-1 β и IL-2 могут привести к прогрессированию цервикального поражения [15, 16].

Современная медицина не располагает специфическими противовирусными препаратами, напрямую воздействующими на папилломавирус и способствующими его полной элиминации [6, 17]. Таким образом, помимо хирургической деструкции очагов эпителиального ВПЧ-поражения, основной целью терапии является нормализация локального гомеостаза с нивелированием условий, способствующих вирусной инвазии, то есть коррекция вагинальной микробиоты и модуляция иммунного ответа [15, 17]. При этом эффективность даже комплексных хирургических и терапевтических воздействий составляет в среднем 30–80%, а частота рецидивов достигает 20–35% [3, 18]. Все перечисленное предполагает поиск новых терапевтических воздействий, позволяющих улучшить эффективность лечения ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки.

Целью исследования явилось определение сравнительной эффективности комплексного лечения пациенток с плоскоклеточным цервикальным интраэпителиальным поражением (LSIL) низкой степени, включающего применение препарата рекомбинантного интерлейкина-2 (rIL-2).

Материал и методы

Дизайн исследования

В проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование в условиях реальной клинической практики были включены 82

пациентки с плоскоклеточным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени, ассоциированным с вирусом папилломы человека (шифр по МКБ-10: N87.0. Слабовыраженная дисплазия шейки матки. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) I степени. Низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL)). У всех участниц проведена микробиологическая санация цервикально-вагинальной зоны и отсутствовал спонтанный регресс в течение 18–24 месяцев от начала наблюдения. Обследование пациенток осуществлялось согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”» и клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» (утв. в 2020 г.). Исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с февраля 2019 г. по июнь 2022 г.

Методы исследования: общеклиническое; расширенная кольпоскопия (кольпоскоп Leisegang, Германия) – интерпретация данных проводилась согласно Международной кольпоскопической классификации (IFCPC, Рио-де-Жанейро, 2011), для унификации результатов рассчитывали модифицированный кольпоскопический индекс Рейда (КИР); цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса (Pap-smear-test – жидкостная цитология) – интерпретация цитологических результатов проводилась согласно классификации Бетесда (2001); ПЦР на ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) – количественная дифференциация 12 генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) («Ампли-Сенс» ВПЧ ВР 12 скринитр-FL», ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора); расширенная кольпоскопия; биопсия шейки матки.

Рандомизация и проводимая терапия

Всем пациенткам с верифицированным диагнозом «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени (LSIL/CIN I)», включенным в исследование (средний возраст – $29,6 \pm 3,8$ года, средний возраст менархе – $12,1 \pm 2,1$ года, половое дебюта – $16,8 \pm 2,5$ года, среднее время от менархе до полового дебюта – $4,2 \pm 0,9$ года; $p < 0,05$), была проведена деструктивная терапия – радиоволновая петлевая эксцизия (LEEP, LETZ) очагов поражения шейки матки. С целью сравнительного изучения эффективности предлагаемой терапии женщины были разделены на две репрезентативные группы. В первой группе ($n = 42$) произведена деструкция очагов поражения шейки матки, во второй ($n = 40$) – деструкция + локальное применение rIL-2 (Ронколейкин, ООО «Биотех», Россия). Учитывая короткодистантное действие IL-2, для достижения эффективных его концентраций

раствор rIL-2 вводился подкожно в две точки передней брюшной стенки (с учетом лимфооттока на 3 см медиальнее *spina iliaca anterior superior* 1,0 мг (1 000 000 ЕД) по 0,5 мл трижды с интервалом 72 часа). Эффективность лечения оценивалась по количеству больных с кольпо-цитологическими проявлениями LSIL/CIN I через 6 и 12 месяцев после начала терапии. Критериями включения служили наличие верифицированного диагноза «низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения»; соответствие результатов цитогистологического и кольпоскопического исследований; информированное добровольное согласие на проведение исследования. Критерии исключения: возраст ≥ 35 лет; хирургическое лечение шейки матки в анамнезе; наличие тяжелой соматической патологии и злокачественных новообразований; беременность и кормление грудью.

Соответствие принципам этики

В исследовании соблюдались этические принципы, предусмотренные Хельсинкской декларацией ВМА (пересмотр 2013 г., Форталеза, Бразилия), правила Належащей клинической практики (Good Clinical Practice, 2016 г., Астана) и Правила клинической практики в Российской Федерации (приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н). Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом КубГМУ (выписка из протокола от 19.02.2019 № 14).

Статистические процедуры

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (s) в формате $M \pm s$ с учетом достоверной вероятности по критерию Пирсона (χ^2). Для сопоставления нескольких эмпирических распределений одного и того же признака и сравнения категориальных данных с помощью программного обеспечения использовался язык R (версия 3.1.1 для Windows, R Foundation, <http://www.r-project.org/>) (значение $p < 0,05$ признано статистически значимым). Объем выборки для уровня значимости (0,05) и мощности критерия (0,80) рассчитывался по формуле: $N = 2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d/SD)^2$, где N – рассчитываемый объем выборки, $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} – значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и β соответственно ($Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} = 1,96 + 0,84 = 2,8$), d – клинически значимая разность групповых средних значений. Величина вариабельности (d/SD) в исследовании составила 0,65.

Результаты и обсуждение

Кольпоскопическая картина у всех пациенток, включенных в исследование, соответствовала цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени (CIN I), кольпоскопический прогноз гистологического заключения согласно индексу Рейда соответствовал в среднем $2,8 \pm 0,4$ балла (95% ДИ 1–4 балла).

По результатам амплификационной идентификации ДНК ВПЧ ВКР у 77/82 (93,9%) пациенток с верифицированным диагнозом «LSIL/CIN I» была определена клинически значимая (≥ 3 Log) вирусная нагрузка, при этом повышенная нагрузка (порог прогрессии > 5 Log геномов ДНК ВПЧ) выявлена у 43/82 (52,4%) женщин (средний показатель вирусной нагрузки – 5,14 Log копий ВПЧ на 100 тыс. клеток). Основными типами вируса являлись ВПЧ 16 – 54/82 (65,8%) и ВПЧ 18 – 23/82 (28,0%), кроме того, эпидемиологически значимыми были высокоонкогенные типы: ВПЧ 58 – 16/82 (19,5%) больных, ВПЧ 31 – 11/82 (13,4%) и ВПЧ 33 – 9/82 (11,0%). У 79,2% пациенток наблюдалось сочетание нескольких типов ВПЧ (рис. 1).

В течение последующих 12 месяцев наблюдения 5 пациенток выбыли из исследования (пропуск контрольных визитов, нарушение протокола исследования, беременность), то есть в окончательном исследовании осталось 77 женщин (40 в первой и 37 во второй группе).

Клиническая эффективность

Эффективность топической терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированным LSIL/CIN I препаратом rIL-2 оценивалась по результатам кольпоскопического и цитогистологического исследований через 6 и 12 месяцев после окончания лечения. Через 6 месяцев кольпоскопическая картина, соответствующая понятию «норма», выявлена у 35/40 (87,5%) больных первой группы и 35/37 (94,6%) – второй, через 12 месяцев зарегистрировано увеличение рецидивов ПВИ в первой группе – аномальная кольпоскопическая картина LSIL (тонкий ацетобелый эпителий с нечеткими и неровными контурами, нежной мозаикой и пунктацией, неравномерным окрашиванием при проведении пробы Шиллера) выявлена у 9/40 (22,5%) женщин, во второй группе количество пациенток с аномальными кольпоскопическими картинами не изменилось – 5,4% (рис. 2).

Подсчет кольпоскопического индекса Рейда подтвердил вышперечисленные результаты: через 6 месяцев после эксцизионной терапии в первой группе увеличилось количество пациенток с КИР 0–2 балла на 55,0% (в 3 раза), во второй группе после эксцизионной и цитокинотерапии – на 67,6% (в 3,5 раза). В течение годового мониторинга показатели КИР 0–2 балла в I группе снизились с 82,5 до 75,0%, во второй группе КИР не изменился (табл. 1).

Цитогистологическое исследование (подтверждение наличия/отсутствия SIL/CIN, ASCUS в цервикальных биоптатах), проведенное через 6 месяцев, выявило отсутствие пораженных ВПЧ участков шейки матки (NILM) у 34/40 (85,0%) пациенток первой группы, через 12 месяцев их количество составило 31/40 (77,5%). Во второй группе количество пациенток с NILM в процессе годового мониторинга составило 34/37 (91,9%) (см. табл. 1).

Микробиологическая эффективность

Исследование эпителиальных клеток цервикального канала методом качественной ПЦР выявило, что в течение годового мониторинга ПЦР-негативация ВПЧ ВКР или клинически незначимая вирусная нагрузка ($\text{Log} < 3$) определялась у 26/40 (65,0%) пациенток первой группы: средний показатель вирусной нагрузки – 3,23 Log копий ВПЧ на 100 тыс. клеток; во второй группе таких пациенток было 29/37 (78,4%) со средним показателем вирусной нагрузки 3,02 Log (рис. 3).

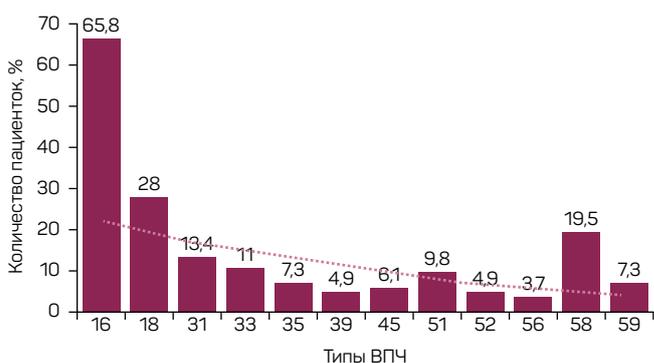


Рис. 1. Типы ВПЧ в группе LSIL/CIN I (n = 82)

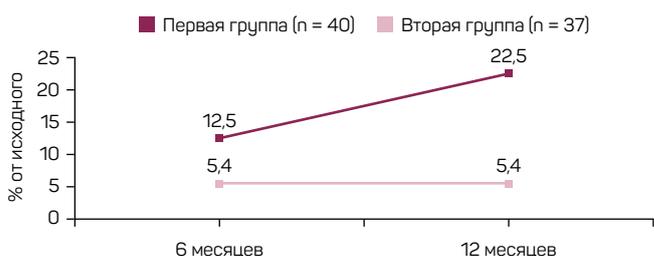


Рис. 2. Рецидив аномальной кольпоскопической картины

Таблица 1. Динамика кольпоскопического индекса Рейда и нормальной цитогистологической картины (NILM) в группах

Показатели		До лечения		6 месяцев		12 месяцев		χ^2
		n	%	n	%	n	%	
Первая группа (n = 40)	КИР 0–2 балла	11	27,5	33	82,5	30	75,0	75,268**
	3–4 балла	29	72,5	7	17,5	10	25,0	
Вторая группа (n = 37)	0–2 балла	10	27,0	35	94,6	35	94,6	93,052**
	3–4 балла	27	73,0	2	5,4	2	5,4	
Первая группа (n = 40)	NILM	0	0	34	85,0	31	77,5	81,764**
		0	0	35	94,6	34	91,9	93,304**

* Статистическая значимость различий показателя $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

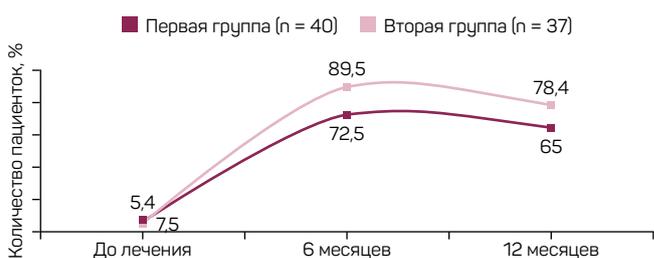


Рис. 3. Динамика ПЦР-негативации ВПЧ в процессе терапии

У подавляющей части пациенток двух групп наблюдалось персистирование генотипов ВПЧ, диагностированных при рандомизации, при этом зафиксирована более высокая частота как персистенции ВПЧ (30,0%), так и возможности повторного инфицирования новыми генотипами вируса (12,5%) женщин, которым было проведено лишь деструктивное лечение (первая группа). Случаи повторного инфицирования среди пациенток, получавших помимо эксцизионной цитокотерапию, отмечались в 2,3 раза реже (5,4% против 12,5%) (табл. 2).

Таким образом, по результатам кольпоскопического, цитогистологического и микробиологического исследования установлена более высокая клиническая эффективность комплексной терапии LSIL/CIN I, включающей радиоволновую эксцизию патологических очагов на шейке матки и топическую цитокотерапию препаратом рекомбинантного интерлейкина-2.

Обсуждение

ВПЧ-инфицирование вульвовагинальной и цервикальной зон приводит к появлению сложного каскада иммунных реакций, зависящего от баланса микробиоты данной области, цитобиохимической и оксидативной активности эпителиальных клеток, адгезивной активности колонизирующих патогенов. Исследования роли воспалительной реакции у пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией или раком шейки матки показали, что у большинства таких пациенток наблюдалась хроническая воспалительная реакция с изменением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, при этом ВПЧ ВКР способны через свои онкобелки (E5, E6

и E7) к подавлению клеточных механизмов опухолевой супрессии (pRB и p53) и изменению рецепции эпидермального фактора роста (EGFR), интегрируясь в клеточную ДНК и стимулируя неопластические изменения в клетках [19].

P. Laniewski и соавт., оценившие экспрессию специфических иммунных медиаторов цервикальной зоны, сообщают, что провоспалительные, хемотаксические и гемопоэтические цитокины (IL-36γ, TNFα, RANTES, MIP-1α, MIP-1β, RANTES, Flt-3L и GM-CSF), а также цитокины адаптивного иммунитета (IL-2, IL-4 и sCD40L) и противовоспалительный цитокин IL-10 значительно изменены у пациенток с более тяжелыми вариантами цервикального интраэпителиального поражения [20]. A. Audirac-Chalifour и соавт. также сообщают о выраженных изменениях в экспрессии цитокинов на фоне прогрессирования CIN, что приводит к смещению иммунитета Th1 к Th2, повышению уровней IL-4 и TGF-β1 либо непосредственному вмешательству в сигнальный путь E-кадгерин/β-катенин в инфицированных вирусом клетках и активации транскрипционного фактора NF-κB в ядрах [21]. Прогрессированию цервикального ВПЧ-поражения также способствует изменение цитокиновых паттернов с нарушением пропорции Th1/T-reg с более высоким уровнем T-reg, снижением IL-2, IL-12 и TNF-α, увеличением TGF-β, IL-6, IL-8, TNF-α, GM-CSF, что приводит к активации прогрессирования метапластических процессов [22–24].

Последнее время уделяется внимание использованию цитокинов в качестве препаратов, способствующих медиации локального иммунного статуса со снижением активности ВПЧ [12, 14, 24]. Обладая рядом специфических свойств, таких как плеiotропность и каскадность воздействия, участие в регуляции межклеточных взаимодействий, способствующее регуляции (активации или депрессии) клеток иммунной системы, цитокины играют ведущую роль в процессах роста и дифференцировки эпителиальных клеток [12, 18, 21, 22, 25]. Соответственно, возможность экзогенного воздействия с участием цитокинов вызывает интерес клиницистов и исследователей. Отечественный препарат рекомбинантного интерлейкина-2 Ронколейкин, действующий на различные звенья патологического процесса и обладающий плеiotропной иммуномодулирующей активностью, способствует восстановлению лимфоцитарного пула с увеличением субпопуляций Т-хелперов, функциональной активности NK-клеток и CD25-лимфоцитов, формируя Th-1 функционирование ответа.

Таким образом, разработка патогенетически обоснованной комплексной терапии (деструкция и локальное применение препарата rIL-2) открывает новые возможности оптимизации ведения пациенток с плоскоклеточными цервикальными интраэпителиальными поражениями, что позволит улучшить исходы данной патологии.

Таблица 2. Инфицированность ВПЧ в процессе годичного мониторинга

Типы ВПЧ	Первая группа (n = 40)		Вторая группа (n = 37)		χ ²
	n	%	n	%	
Персистирование ВПЧ					
Всего	12	30,0	6	16,2	3,546
16	7	17,5	3	8,1	2,756
18	5	12,5	2	5,4	2,078
31	3	7,5	1	2,7	1,416
33	2	5,0	1	2,7	
35	1	2,5	–	–	
39	4	10,0	2	5,4	0,842
45	1	2,5	–	–	
51	–	–	–	–	
52	3	7,5	–	–	
56	–	–	1	2,7	
58	1	2,5	–	–	
Новые генотипы ВПЧ					
Всего	5	12,5	2	5,4	2,078
16	3	7,5	–	–	
18	2	5,0	–	–	
31	–	–	1	2,7	
33	1	2,5	1	2,7	
35	2	5,0	–	–	
51	1	2,5	–	–	

Заключение

Опыт комплексной терапии и последующего наблюдения в течение года пациенток с диагнозом «слабовыраженная дисплазия шейки матки; низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL/CIN I)», получавших местно препарат рекомбинантного интерлейкина-2, показал его высокую клиническую (нормализация кольпоскопической картины – 94,6%, гистологически подтвержденное отсутствие LSIL в цервикальных биоптатах – 91,9%) и микробиологическую (ПЦР-негативация ВПЧ ВКР – 78,4%) эффективность.

Литература

1. Джиджихия Л.К., Зароченцева Н.В. Преимущества и потенциал практической кольпоскопии для профилактики и лечения рака шейки матки. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; 1: 18–27.
2. Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Красильникова Л.В. К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки. Гинекология. 2018; 20 (5): 33–36.
3. Kechagias K.S., Kalliala I., Bowden S.J. et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022; 378: e070135.
4. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. Мониторинг пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией после эксцизионных методов лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (1): 113–120.
5. Feng H., Chen H., Huang D. et al. Relationship between positive margin and residual/recurrence after excision of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Transl. Cancer Res*. 2022; 11 (6): 1762–1769.
6. Куценко И.И., Боровиков И.О., Горринг Х.И. и др. Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени. *Медицинский совет*. 2020; 3: 25–31.
7. Zang L., Hu Y. Risk factors associated with HPV persistence after conization in high-grade squamous intraepithelial lesion. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2021; 304 (6): 1409–1416.
8. Liebenberg L.J.P., McKinnon L.R., Yende-Zuma N. et al. HPV infection and the genital cytokine milieu in women at high risk of HIV acquisition. *Nat. Commun*. 2019; 10 (1): 5227.
9. Li B., Zhang L., Zhao J. et al. The value of cytokine levels in triage and risk prediction for women with persistent high-risk human papilloma virus infection of the cervix. *Infect. Agent. Cancer*. 2019; 14: 16.
10. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Гинекология*. 2019; 21 (1): 28–32.
11. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A. et al. Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young South African women. *Immunity*. 2017; 46 (1): 29–37.
12. Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Прилепская В.Н. Дисплазия шейки матки. Роль цитокинотерапии в повышении эффективности лечения. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2019; 7 (4): 66–71.
13. Barros M.R., de Melo C.M.L., Barros M. et al. Activities of stromal and immune cells in HPV-related cancers. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2018; 37 (1): 137.
14. Lin W., Niu Z., Zhang H. et al. Imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg during the development of uterine cervical cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2019; 12 (9): 3604–3612.
15. Lo Cigno I., Calati F., Albertini S., Gariglio M. Subversion of host innate immunity by human papillomavirus oncoproteins. *Pathogens*. 2020; 9 (4): 1–20.
16. Винокурова С.В. Генетические и эпигенетические механизмы регуляции вирусов папиллом человека. *Успехи молекулярной онкологии*. 2016; 2 (3): 18–25.
17. Alvarez K.L.F., Beldi M., Sarmanho F. et al. Local and systemic immunomodulatory mechanisms triggered by human papillomavirus transformed cells: a potential role for G-CSF and neutrophils. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 9002.
18. Bashaw A.A., Leggatt G.R., Chandra J. et al. Modulation of antigen presenting cell functions during chronic HPV infection. *Papillomavirus Res*. 2017; 4: 58–65.
19. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol*. 2014; 26: 13–21.
20. Łaniewski P., Barnes D., Goulder A. et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci. Rep*. 2018; 8 (1): 7593.
21. Audirac-Chalifour A., Torres-Poveda K., Bahena-Román M. et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0153274.
22. Peghini B.C., Abdalla D.R., Barcelos A.C.M. et al. Local cytokine profiles of patients with cervical intraepithelial and invasive neoplasia. *Hum. Immunol*. 2012; 73 (9): 920–926.
23. Kemp T.J., Hildesheim A., García-Piñeres A. et al. Elevated systemic levels of inflammatory cytokines in older women with persistent cervical human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2010; 19 (8): 1954–1959.
24. Виноградова О.П., Епифанова О.В., Андреева Н.А. Цитокиновый профиль при цервикальной интраэпителиальной неоплазии II степени у женщин с папилломавирусной инфекцией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20 (5): 21–25.
25. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Панфилова Ю.О., Шматкова А.С. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18 (4): 1–9.