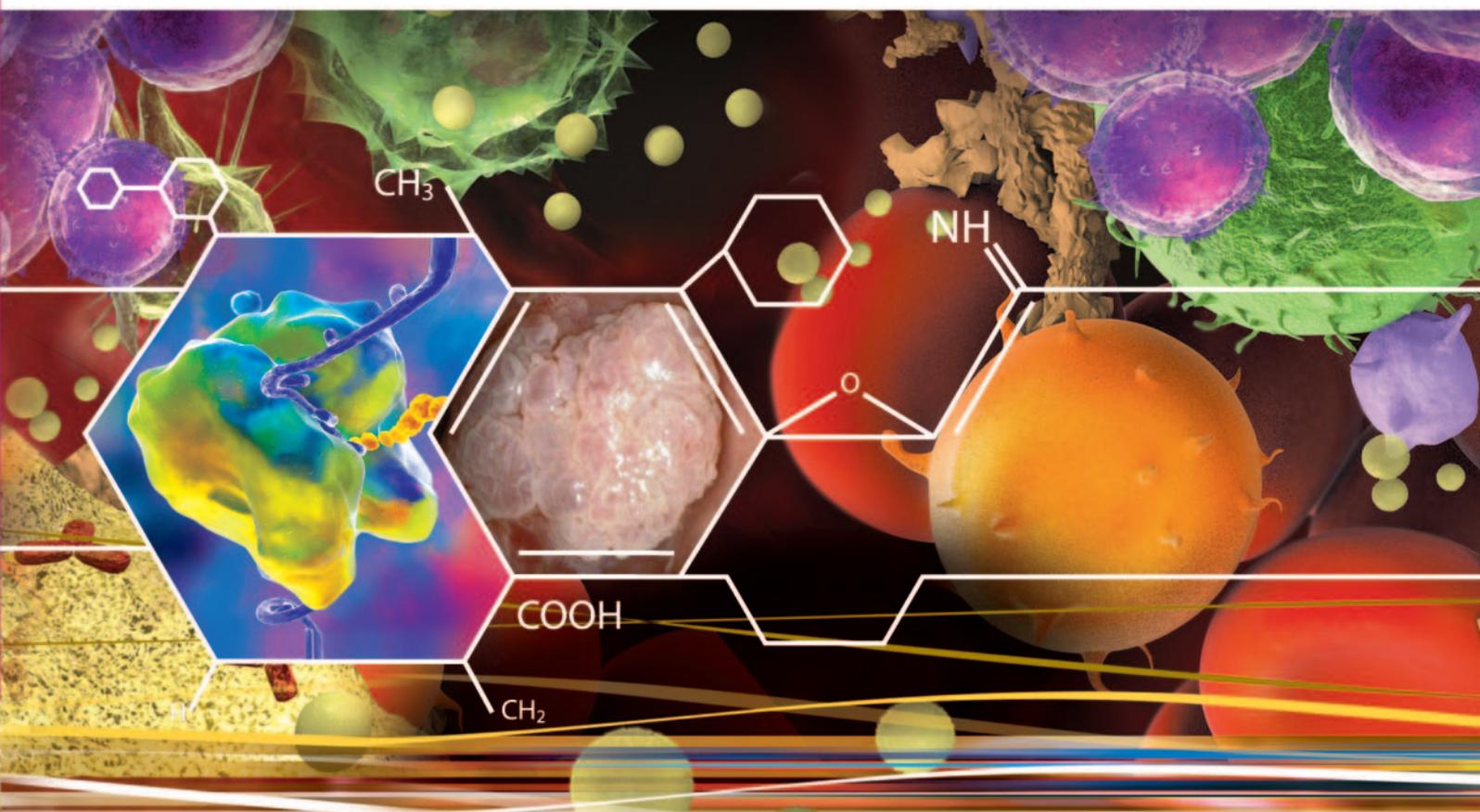




Оптимизация диагностики и терапии вульварной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени у больных репродуктивного возраста

Л.В. Покуль, М.Р. Оразов, М.Г. Лебедева,
Т.Н. Бебнева, И.Л. Пенжоян

ООО «Современные диагностические технологии» (г. Краснодар)
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва)

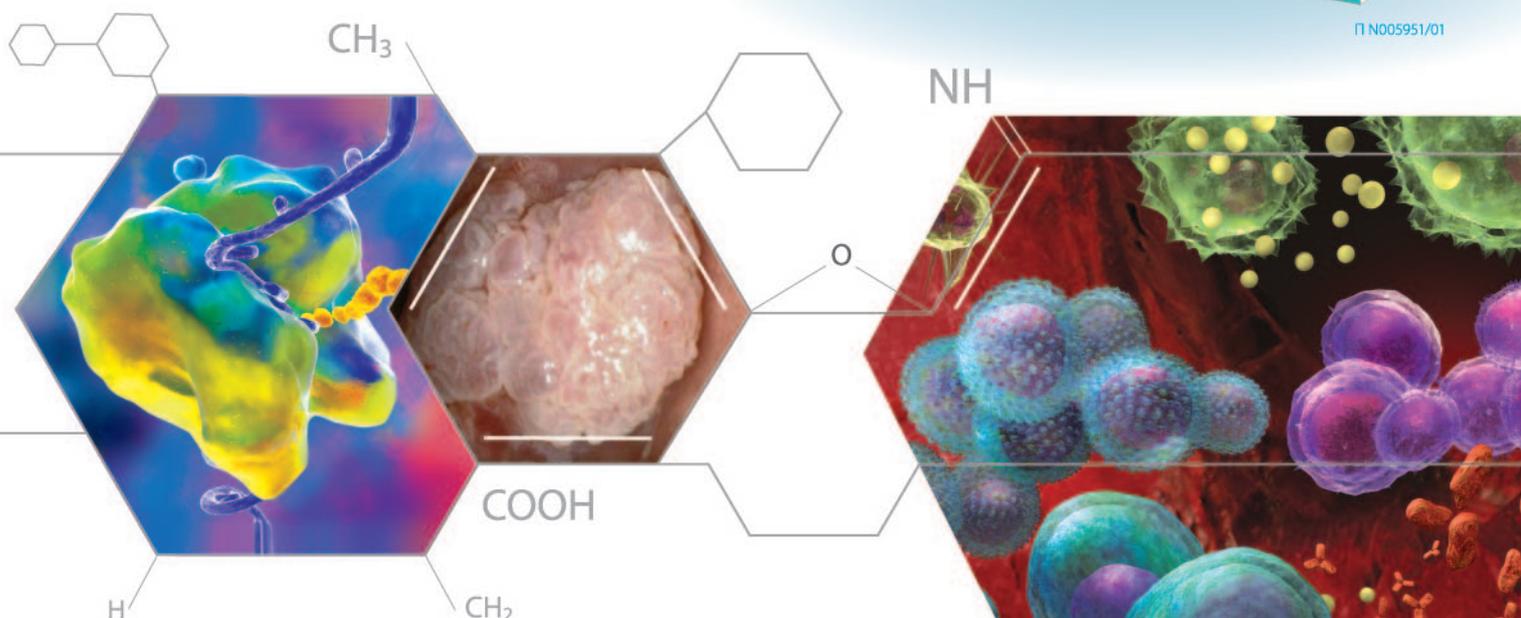


ГРОПРИНОСИН®

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50



П N005951/01



Инозин пранобекс в комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний^{2,3}

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов¹
- Снижает вероятность персистенции вирусов и частоту рецидивов^{2,3}
- Спектр иммуномодулирующего действия соответствует специфике иммунных нарушений при ВПЧ^{2,3}

Остроконечные кондиломы

2 таблетки 3 раза в сутки 5–10 дней, 3 курса

Дисплазия шейки матки (CIN I)

2 таблетки 3 раза в сутки 10 дней, 3 курса

Субклиническая форма ВПЧ

2 таблетки 3 раза в сутки от 10 до 21 дня, 1 курс

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин®.

2. ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ №2, 2013. С.И. Роговская, кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва

3. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний: информационный бюллетень / С.И. Роговская, А.В. Ледина, И.Д. Ипастова; под ред. В.Е. Радзинского – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 16 с.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Аннотация

Вульварная интраэпителиальная неоплазия вульвы у больных репродуктивного возраста ассоциирована с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска. С этих позиций представляется актуальным изучение частоты снижения вирусной нагрузки и восстановления местного влагалищного иммунитета у больных VIN на фоне противовирусной терапии.

Цель исследования состояла в изучении изменений местного влагалищного иммунитета и уровня экспрессии вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у больных VIN II-III фоне комбинированного лечения инозином пранобексом и широкополосной малоинвазивной радиохирургии.

Материалы и методы. Основная группа (n=37) – больные VIN II-III ст, которым с целью лечения произведено широкополосное радиоволновое хирургическое иссечение вульвы в сопровождении противовирусной терапии, и группа клинического сравнения (n=21) – больные VIN II-III ст, у которых лечение VIN II-III реализовано только радиохирургическим методом. Определение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в вагинальном содержимом проводилось в лунках микропланшета, покрытых моноклональными антителами, к определяемым провоспалительным, обеспечивающим мобилизацию воспалительного ответа цитокинам IL-1 β , IL-2 (интрелейкины I β , II) и противовоспалительному цитокину, ограничивающему развитие воспаления IL-4 (интерлейкин 4). Детекция виру-

са и количественный подсчет выполнены по методике амплификации маркерного возбудителя.

Результаты и выводы

1. У больных репродуктивного возраста, отягощенных VIN, имеется высокая вирусная нагрузка: $IM_{cp}=5,1\pm 0,09$ ($\sigma=0,6$); в группе больных $IIM_{cp}=5,2\pm 0,2$ ($\sigma=0,6$).
2. VIN сочетается с выраженным угнетением Th2-содержимого влагалищного биотопа женщины: IL4 в группе IMe4,8 (3,8-6); в группе IIMe4,4 (3,8-6) и активизацией Th1 составляющей местного иммунитета: IL β в группе IMe44 (39-54); в группе IIMe49 (43-54) проведение широкополосного радиоволнового иссечения пораженных участков вульвы на аппарате «Сургитрон» приводит к благоприятному исходу в виде раннего первичного заживления послеоперационной раны, отсутствия рубцовых изменений в месте оперативного вмешательства.
3. **Сочетание широкополосной радиоволновой хирургии и противовирусного, иммуномодулирующего препарата Гроприносин® (инозин пранобекс) снижает вирусную нагрузку в 6,4 раза; выражено сдвигает иммунологический статус влагалищного биотопа в сторону Th2 среды ($p<0,001$):** IL4 в группе IMe9 (7,5-10,2); в группе IIMe4 (3,3-5).
4. Для достижения положительного эффекта лечения VIN инозин пранобекс **предпочтительно применять на до- и послеоперационном этапах**, в сочетании с широкополосным радиоволновым хирургическим иссечением пораженных участков вульвы.

Постановка проблемы

Вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN) представляет собой поражение многослойного плоского эпителия без разрушения базальной мембраны, характеризующееся расстройством созревания клеток, потерей ими полярности ядер, наличием на различных уровнях патологических митозов. Главным индуктором процесса является вирус герпеса и папилломы человека. Согласно сводным данным связь инвазивного плоскоклеточного рака вульвы и *cr in situ* в 20-30% «обязана» вирусной составляющей [4]. Результаты популяционных исследований, посвященных влиянию вирусной инфекции на заболеваемость интраэпителиальной вульварной неоплазии (VIN) (согласно Международной классификации болезней (МКБ) – N90.2) тяжелой степени и инвазивного рака вульвы, позволили уточнить возможность раннего выявления патологии и возможности адекватной коррекции на доклинической манифестации болезни. С этих позиций представляется актуальным изучение частоты снижения вирусной нагрузки и восстановления местного влагалищного иммунитета у больных VIN на фоне противовирусной терапии.

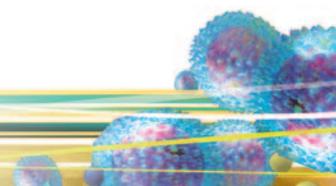
Цель исследования

Цель исследования состояла в изучении изменений местного влагалищного иммунитета и уровня экспрессии вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у больных VIN II-III фоне комбинированного лечения инозином пранобексом и широкополосной малоинвазивной радиохирургии.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе Краснодарского центра ООО «Современные диагностические технологии» (г. Краснодар) в период 2016-2017 гг.

Дизайн исследования построен по принципу клинического исследования в параллельных группах: основная группа (n=37) – больные VIN II-III ст, (верифицированной на основании морфологического исследования), которым с целью лечения произведено широкополосное радиоволновое хирургическое иссечение вульвы, в сопровождении противовирусной терапии, и группа клини-



ческого сравнения (n=21) – больные VIN II-III ст, у которых лечение VIN II-III реализовано только радиохирургическим методом. Обследование пациенток соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1975, 1983, 1989, 2000, 2008); основам законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ» (Приказ СЗ РФ №266 от 19.07.03.; Приказ Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.06.) Все женщины подписали письменное информированное согласие. Согласно Приказа Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», с изменениями и дополнениями от 17 января 2014 г., 11 июня 2015 г., 12 января 2016 г. обследование пациенток проведено по плану, включавшему сбор клинико-anamnestических данных, отделяемого секрета из влагалища. Полученные результаты прошли математико-статистическую обработку.

Критерии включения: репродуктивный возраст, наличие вульварной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени без малигнизации (VIN II-III), вирусоносительство, отсутствие микст-инфекции.

Критерии исключения: атрофические процессы вульвы, рак вульвы, участие пациентки в другом исследовании, отказ от исследования, аллергические реакции на инозин пранобекс, прием интерферонов местного и системного характера, наличие у пациенток кардиостимулятора (противопоказание к радиохирургии).

Определение концентрации цитокинов в вагинальном содержимом проводилось с использованием диагностических наборов производства фирмы «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Исследуемые образцы инкубировались в лунках микропланшета, покрытых моноклональными антителами, к определяемым провоспалительным, обеспечивающим мобилизацию воспалительного ответа цитокинам: (интерлейкины I β , II) IL-1 β , IL-2 и противовоспалительному цитокину, ограничивающему развитие воспаления (интерлейкин 4) IL-4. Детекция проводилась на многоканальном фотометре «Labsystems», при длине волны 405 и 450 нм. Чувствительность тест-системы составила 10 пг/мл для IL-1 β , 5 пг/мл для IL-2, IL-4 15 пг/мл. Полученные результаты преобразовывались в гистограмму.

Детекция вируса и количественный подсчет выполнены на аппарате Applied-Biosystems (Сингапур) с одноименными тест-системами по методике амплификации маркерного возбудителя.

Противовирусная терапия проводилась препаратом инозин пранобекс (Гроприносин®), с химической формулой: инозина (1,9-дигидро-9- β -рибофуранозило-6Н-пурин-6-ОН) и соли 4-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом в молярном соотно-

шении 1:3. Лечение препаратом Гроприносин начиналось за 1 неделю (7 дней) до предполагаемого малоинвазивного лечения вульвы и продолжалось в послеоперационном периоде еще 3 недели (21 день) перорально по 500 мг x 3 раза в сутки. Препарат имеет широкий спектр действия, подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, а также блокирует их репродукцию путем повреждения генетического аппарата. Иммуномодулирующее действие выражается в стимуляции функции Т лимфоцитов (в частности, Т хелперов), естественных клеток-киллеров. Он увеличивает продукцию интерлейкинов, стимулирует фагоцитоз и синтез антител. Таким образом, препарат Гроприносин обладает бифункциональными свойствами: доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью [13].

Широкополосное радиоволновое хирургическое иссечение вульвы произведено на аппарате «Сургитрон», с генерирующей радиоволной в диапазоне 3,8–4,0 МГц. Работа выполнялась в режиме полностью выпрямленной волны – одновременно разрез и коагуляция (50 и 50% соответственно).

Частота посещений больными в течение исследования составила 4 раза за весь период наблюдения: подпись информированного согласия и включение в исследование; забор материала (лабораторный этап); широкополосное радиохирургическое иссечение пораженных участков (хирургический этап); контроль лабораторных исследований (лабораторный этап).

Математическую обработку проводили с использованием математического пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы BioStat Professional. Для параметров, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ), а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения – медиану (Me) и ошибку средней (m); в скобках указаны значения процентилей Q1–25 %– Q2–75 %. Для каждого наблюдаемого параметра условно выделены два интервала – широкий (M \pm 2SD, 10–90 %) и узкий (M \pm SD, 25–75 %). Для параметров, имеющих нормальное распределение, используются M \pm 2SD и M \pm 1SD интервалы, а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения – интервалы 10–90 % и 25–75 %. Статистическая достоверность полученных данных, после проверки на нормальность, определялась с применением параметрического t-критерия Стьюдента. Оценка нормальности распределения полученных результатов по каждой величине оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерия Шапиро-Вилка (W), вычисления эксцесса и асимметрии. При распределении признаков не соответствующих нормальному, использованы непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни (Z-критерий стандартизованный). Критическое значение уровня значимости принимается равным 5 % (p<0,05). При значениях p<0,00099 использовалось обозначение p<0,001.

Таблица 1. Содержание цитокинов во влагалищном секрете до лечения и после лечения, Me (Q1–25 %–Q2–75 %), пг/мл

Группы	Цитокиновый профиль, пг/мл					
	До лечения			После лечения		
	IL β	IL2	IL4	IL β	IL2	IL4
I n=37	44 (39–54)*	44 (43–53)**	4,8 (3,8–6) •	7,9 (5,9–9,3)*	24 (17–30)**	9 (7,5–10,2) •
II n=21	49 (43–54)*	49 (45–50)**	4,4 (3,8–6) •	33 (29–35)*	27 (31–40) **	4 (3,3–5) •

* Примечание: Достоверность различий U-критерий Манна-Уитни

Для сравнения качественных признаков применен критерий линейной корреляции Пирсона (r). Для всех результатов исследований различия считались достоверными при уровне значимости 95,0% ($p < 0,05$), при значении рассчитываемого критерия, в диапазоне 94,0–90,0 % проявление исследуемого признака рассматривалось как тенденция.

Результаты исследования и обсуждение

Больные, включенные в исследования, были сопоставимы по соматическому и гинекологическому статусу. Средний возраст пациентов составил $M_{cp} = 33,91 \pm 0,8$ ($\sigma = 6,1$).

У всех исследуемых больных титр вируса папилломы человека (ВПЧ) находился до начала лечения на уровне клинически значимых значений и в целом составил в группе больных $IM_{cp} = 5,1 \pm 0,09$ ($\sigma = 0,6$); в группе больных $IIM_{cp} = 5,2 \pm 0,2$ ($\sigma = 0,6$).

Стоит отметить: лабораторная диагностика VIN достаточно затруднена. В нашем исследовании произведена детекция вируса папилломы человека (ВПЧ) реакцией амплификации возбудителя (полимеразная цепная реакция / ПЦР) и на основании определения уровня цитокинов в вагинальном содержимом давалась оценка местному иммунитету [2].

Цитокины – небольшие пептидные информационные молекулы. Они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность органов и систем организма как в нормальных условиях, так и в ответ на патологические воздействия. Количественная оценка IL-1 при первичном обследовании позволила определить особенности его секреции в исследуемых группах. Наблюдался высокий уровень несвязанного с мембраной одного из основных регуляторных молекул IL-1 β (преобладающей формой IL-1 является IL-1 β) в обеих группах (без достоверных различий

между группами), как результат локального иммунологического ответа влагалищного биотопа на внедрение вируса папилломы человека (табл. 1).

Биологические свойства интерлейкина-1 ярко демонстрируют его полифункциональность. IL-1 \cdot играет одну из центральных ролей в воспалительной реакции, а также в регуляции функций практически всех типов клеток и продукции ростовых факторов и других цитокинов, вовлеченных в воспалительный процесс, что подтвердилось и в нашем исследовании [1].

Проявившийся высокий уровень IL-2 в вагинальном секрете объясняется (сравнение также не определило достоверных различий между группами), стимуляцией IL-1 продукции IL-2. Интерлейкин-1, являясь одним из основных медиаторов воспалительных реакций, стимулирует пролиферацию Т-клеток, увеличивает на Т-клетках экспрессию рецептора IL-2 и выработку ими IL-2. Продуцентами ИЛ-2 являются Th1-клетки. Известно, что здоровый женский тракт имеет Th-2 среду. В случае возникновения воспалительного процесса, происходит сдвиг в сторону Th-1 составляющих местного иммунитета [5, 8].

Наличие достоверной, положительной корреляционной взаимосвязи высокой силы между выраженностью вирусной нагрузки и уровнем секреции IL-1 β подтверждает снижение местного иммунного статуса влагалища женщин в обследуемых группах (во всех сравнениях $p < 0,01$) (табл. 2).

Секреция IL-4 в обеих группах до начала лечения характеризовалась выраженным снижением секреции лимфокина (см. табл. 1). Сравнение медианных показателей не обнаружили достоверных различий в группах. IL-4 продуцируется преимущественно активированными Th2-лимфоцитами, а также моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами, NK-клетками, кератиноцитами, тучными клетками и др. под действием провоспалительных цитокинов [10]. Основная функция IL-4, как и других противовоспалительных цитокинов, состоит в изменении иммунного ответа с Th1 на Th2. IL-4 – мощный противовоспалительный и иммуносупрес-

Таблица 2. Корреляционная матрица взаимосвязи и уровня IL- β и титра ВПЧ у больных в группах

Группа	r-критерий	Уровень достоверности
I n=37	0,53	$p < 0,01$
II n=21	0,47	$p < 0,01$

Таблица 3. Корреляционная матрица взаимосвязи и уровня IL-β и IL-4 у больных в группах

Группа	r-критерий	Уровень достоверности
I n=37	-0,36	p<0,01
II n=21	-0,47	p<0,01

сивный фактор, ингибирующий избыточный синтез провоспалительных цитокинов, активированными макрофагами и Th1-лимфоцитами, что приводит к ослаблению избыточного влияния медиаторов воспаления [3, 7, 9, 11, 12]. Выявленное снижение IL-4 во влагалищном содержимом, подтверждает явный сдвиг баланса Th1-/Th2-лимфоцитов в сторону усиления активности Th1-лимфоцитов и усиления активности моноцитов/макрофагов с высокой секрецией провоспалительных цитокинов, что также проявилось в отрицательной корреляционной зависимости средней силы между показателями секреции IL-β и IL-4 (табл. 3).

Оценка содержания интерлейкинов во влагалищном содержимом у больных в обеих группах после поведенного широкополосного радиоволнового хирургического лечения и терапией противовирусным препаратом инозин пранобекс (Гроприносин®) (группа I), а также широкополосной радиоволновой хирургией (группа II), представлена в табл. 1. Минимальный уровень провоспалительного цитокина IL-1β обнаружен у женщин группы I, которым в до- и послеоперационном периоде проводили системную терапию Гроприносином®. Сравнение показателей в группе I до лечения и после сочетанного лечения VIN свидетельствовало об очевидном снижении провоспалительного спектра иммунологической составляющей влагалищного биотопа (U=7,4, p<0,001). При этом достоверно понижался уровень секреции IL-1β и у пациентов группы II (U=4,9, p<0,01), тогда как межгрупповой анализ медианных показателей позволил констатировать преобладание IL-β в группе II по сравнению с группой I (при U=6,3, p<0,001). Показатели секреции данного цитокина в группе II значительно (в 4,2 раза) превышали аналогичные показатели в группе I.

Представленные различия свидетельствовали о снижении воспалительных реакций у больных группы I, и, как итог – демонстрировали **более эффективную элиминацию вируса** из полового тракта у женщин и лучший прогноз основного заболевания, в отличие от больных группы II, которым проведено только радиохрургическое иссечение патологических тканей вульвы.

Различие подкреплялось показателями ПЦР. В частности, **вирусная нагрузка у пациенток группы I достоверно (p<0,001) снизилась** до $M_{cp}=0,81\pm 0,06$ ($\sigma=0,39$), тогда как в группе больных II отмечено также достоверное снижение (p<0,001), но до клинически значимых показателей $M_{cp}=2,9\pm 0,2$ ($\sigma=0,8$), и как итог – сдвиг местного иммунитета в сторону Th2 среды.

Уменьшение выработки IL-1 соответствовало активному снижению секреции IL-2 у больных в обеих группах.

При этом имелся ряд принципиальных особенностей. Во-первых, секреция IL-2 в группе I достоверно отличалась от исходных показателей (U=7,4, p<0,001). Во-вторых, уровень секреции лимфокина у пациентов группы I (сочетанное применение радиоволновой хирургии и инозин пранобекса) был ниже уровня секреции пациентов группы II, которым было проведено только широкополосное иссечение ткани вульвы (U=4,98, p<0,01). Секреция IL-2 у больных группы II тоже достоверно уменьшилась после лечения (U=4,98, p<0,01), однако статистически значимая динамика была менее активной, чем у пациентов группы I.

Выраженное угнетение секреции IL-β отразилось в повышении секреции лимфокина IL-4, в 1,9 раза от исходных показателей у больных группы I, (U=6,9, p<0,001). Тогда как медианные показатели IL-4 у больных в группе II обнаружили лишь тенденцию к повышению (U=1,5), а уровень IL-4 в группе больных I обнаружил значительное превышение над показателями пациентов группы II (U=6,9, p<0,001).

Обращал на себя внимание и факт благоприятного течения послеоперационного периода у всех больных, включенных в исследование. Полное заживление раневой поверхности наблюдалось к седьмым суткам послеоперационного периода и не требовало применения местной аппликационной, ранозаживляющей терапии, что свидетельствовало о стерилизующем эффекте широкополосной электрической радиоволны. Примененное малоинвазивное иссечение вульвы на аппарате «Сургитрон» способствовало не только раннему заживлению раны, но и отсутствию послеоперационных рубцов. А полученные макропрепараты имели высокое качество, удовлетворяющее проведению адекватной морфологической оценки.

Полученные результаты исследования расширили понимание роли вируса папилломы человека в формировании вульварной интраэпителиальной неоплазии, показав принципиальное звено патогенеза заболевания – вирусную этиологию и нарушение местного иммунитета. Анализ иммунной системы на основании оценки интерлейкинов, позволил выделить роль провоспалительных цитокинов в формировании VIN и показать угнетение Th2 среды у больных,отягощенных ВПЧ. Приведенные данные ясно указывают, что нельзя ограничить понятие защитных реакций только участием неспецифических механизмов резистентности и специфического иммунного ответа, необходимо учитывать все звенья иммунной системы [6, 14].

Выраженное снижение экспрессии ВПЧ, и как следствие, благоприятный исход заболевания у больных группы I является результатом влияния противовирусного препарата инозин пранобекс в комплексном лечении VIN.

Достоверные различия между показателями больных группы II, получивших только широкополосную радиохимию, по нашему мнению, связаны с отсутствием у данной группы пациентов в программе лечения препаратов направленной противовирусной и иммуномодулирующей активности.

Полученные результаты позволяют сделать ряд **выводов**:

- 1) у больных репродуктивного возраста,отягощенных VIN имеется высокая вирусная нагрузка;
- 2) VIN сочетается с выраженным угнетением Th2 содержащего влагалищного биотопа женщины;
- 3) проведение широкополосного радиоволнового иссечения пораженных участков вульвы на аппарате

«Сургитрон» приводит к благоприятному исходу в виде раннего первичного заживления послеоперационной раны, отсутствия рубцовых изменений в месте оперативного вмешательства;

- 4) сочетание широкополосной радиоволновой хирургии и противовирусного, иммуномодулирующего препарата **Гроприносин® (инозин пранобекс) снижает вирусную нагрузку в 6,4 раза**; выражено сдвигает иммунологический статус влагалищного биотопа в сторону Th2 среды ($p < 0,001$);
- 5) для достижения положительного эффекта лечения VIN инозин пранобекс **предпочтительно применять на до- и послеоперационном этапах**, в сочетании с широкополосным радиоволновым хирургическим иссечением пораженных участков вульвы.

Список литературы

1. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации. – Диссер. Док. Биол. Наук. – СПб. – 2012. – 256с.
2. Гинекология. Национальное руководство. М., Гэотар-Медиа – 2017. – 1007с.
3. Иванов Ю.В., Шипилов М.В., Иванов В.В., Некоторые изменения уровня противовоспалительных цитокинов при гриппе H1N1 // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – №22 (117), Выпуск 16. – 2011. – С. 155-159.
4. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища. – БИНОМ. – 2009. – 544с.
5. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
6. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О., Киселев О.И., и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. – Том 06, №4. – 2004. – С.154-180.
7. Нароев, Б.С., Нароева М.Х., Камбачокова Э.А. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011 года). – Инфекционные болезни. – 2011. – Том 9. – Приложение №1. – М. – 2011. – С. 260.
8. Покуль Л.В., Евтушенко И.Д., Измайлова Н.В. и др., Локальный иммунитет влагалища у женщин после противоопухолевого лечения // Журнал Акушерства и Женских болезней. – 2010. – Том LIX выпуск – С.28-34.
9. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 9-17.
10. Тотолян, А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы (серия учебных пособий). – СПб.: Наука. – 2000. – 231 с.
11. Шипилов М.В., Волчкова Е.В., Кутарев Ф.Л. Цитокиновый профиль у больных гриппом H1N1 // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. – Приложение №1. – С. 410-411.
12. Hagau, N. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. / N. Hagau (andoth.) // Crit. Care. – 2010. – Vol 14. – №6. – P 203.
13. Milano S., Dieli M., Millott S. et al. Effect of isoprinosine on IL2, IFN-gamma and IL4 production in vivo and in vitro // Int. J. Immunopharmacol. – 1991; 13 (7):1013–1018.
14. Young-Sik Cho, Jeong-Woo Kang, MinChul Cho et al. Down modulation of EL-18 expression by human papillomavirus type 16 E6 oncogene via binding to IL-18. FEBS Letters 2001; 501: 139–45.

