УДК 618.146.-022.5:578.828:612.017.1

Стан системи імунітету у жінок з латентною папіломавірусною інфекцією шийки матки

О.Л. Дола
Перинатальний центр, м. Київ

У статті представлені сучасні аспекти стану імунітету у жінок з латентною папіломавірусною інфекцією (ПВІ) шийки матки.

вивчення показників, що характеризують стан імунітету, у жінок з латентною ПВІ шийки матки, часто поєднаною з урогенітальною інфекцією (УГІ), на початку обстеження та через 6 міс спостереження.

Дослідження показників клітинної та гуморальної ланки імунітету проведено у 210 жінок з латентною ПВІ та 15 здорових жінок на початку обстеження і через 6 міс. У 84 жінок діагностована моноінфекція, у 126 – поєднана ПВІ та УГІ. У 140 жінок встановлена транзиторна ПВІ, у 70 – персистувальна.

У жінок з латентною ПВІ шийки матки були виявлені розлади клітинного імунітету (незначне зменшення відносної кількості $CD3^+$-, $CD4^+$-лімфоцитів та одночасне підвищення кількості $CD8^+$-лімфоцитів, природних кілерів та В-лімфоцитів) на тлі активації гуморальної ланки імунітету. Неспецифічний захист організму жінок з ПВІ характеризувався пригніченням фагоцитарної реакції нейтрофільних гранулоцитів (Нф) та моноцитів (Мц) на тлі підвищення кисневозалежного метаболізму, у першу чергу Нф, та зниження функціонального резерву як для Нф, так і Мц. Найбільш виражені порушення встановлені у пацієнток з поєднаною ПВІ та УГІ.

У жінок з транзиторною ПВІ спостерігалась нормалізація показників клітинного та гуморального імунітету, а подальша персистенція вірусу папіломи людини у статевих органах призводила до більш суттєвого пригнічення фагоцитарної та НСТ-активності фагоцитів, а також реакцій не тільки клітинної, а й гуморальної ланок імунітету.

: папіломавірусна інфекція, шийка матки, клітинний та гуморальний імунітет.

В останні роки відзначено підвищення частоти виявлення генітальної папіломавірусної інфекції (ПВІ), яка значно поширена не тільки серед жінок із захворюваннями шийки матки, але і серед жінок, які не мають змін цервікального епітелію. Тривале латентне існування вірусу папіломи людини (ВПЛ), при якому не спостерігається клінічних, цитологічних і кольпоскопічних змін у тканині шийки матки, розглядається як критерій підвищеного ризику виникнення цервікальної патології [1]. Патогенез епітеліальних дисплазій шийки матки пов'язаний з порушенням роботи імунної системи, часто відсутністю компенсаторної запальної реакції, оскільки у ВПЛ відсутня фаза вірусемії, що позбавляє вірус необхідності руйнування кератиноцитів, в яких він розмножується. Отже, ВПЛ не має цитопатичних властивостей і тим самим усуває запуск запалення та імунної відповіді [8].

Інфікування ВПЛ і вірогідність подальшого розвитку захворювання (елімінація або персистенція ВПЛ) значною мірою визначається клітинними та гуморальними факторами імунітету, тому наявність дисбалансу в імунній системі зумовлює рецидиви ПВІ і персистенцію вірусу [6]. Для з'ясування ролі імунної системи людини при ПВІ було проведено багато досліджень. Так, про важливість клітинного імунітету при ПВІ свідчить маніфестація інфекційного процесу у хворих зі зниженим імунітетом і різним ступенем імуносупресії [4, 10]. Проте ефективність гуморальної імунної відповіді при ПВІ залишається предметом дискусії, оскільки встановлена здатність деяких імуноглобулінів блокувати антигени на поверхні клітин, екрануючи їх від розпізнання цитотоксичними лімфоцитами [2]. Тому вважають, що клітинний імунітет відіграє основну роль як у персистенції ВПЛ, так і в спонтанному регресі інфекції, що спостерігається у 90% випадків і може настати через 6–8 міс після початку захворювання.

Найчастіше ПВІ перебігає у безсимптомній формі на тлі різних гінекологічних захворювань, таких, як вульвовагініт, псевдоерозія шийки матки, ендоцервіцит, у зв'язку зі спільністю шляхів передачі ПВІ і збудників інших урогенітальних інфекцій (УГІ), у тому числі і таких інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, генітальний герпес, трихомоніаз). УГІ може оптимізувати умови для персистенції ВПЛ. За змішаної інфекції в організмі розвиваються більш виражені і глибокі зміни, що з більшою ймовірністю призводить до розвитку дисплазії і раку шийки матки [5].

Мета дослідження: вивчення показників, що характеризують стан імунітету, у жінок з латентною ПВІ шийки матки, часто поєднаною з УГІ, на початку обстеження та через 6 міс спостереження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 1200 жінок репродуктивного віку – від 18 до 45 років (середній вік – 28±0,6 року), що звернулись до Перинатального центру та клінічної лікарні № 18 м. Києва за період з 2011 до 2016 р. Усім пацієнткам було проведено комплексне обстеження, що включало цитологічний, кольпоскопічний, бактеріологічний методи дослідження та метод ПЛР. У 210 пацієнток була виявлена ДНК ВПЛ за відсутності клінічних та морфологічних ознак інфекції, що свідчило про латентну ПВІ. З них у 84 – діагностована моноінфекція, у 126 – поєднана ПВІ та УГІ: у 22 (17,5%) жінок виявляли *M. hominis* та *genitalium,* у 51 (40,5%) – *Ureaplasma spp.*, у 54 (2,8%) – *Ureaplasma spp.* + *Mycoplasma spp.*, у 9 (7,1%) – *C. trachomatis*, у 63 (50,0%) – *Ureaplasma spp.* + *Mycoplasma spp.* + *C. trachomatis*, у 7 (5,5%) – *Herpes simplex virus*, у 5 (3,9%) – *Cytomegalovirus*. Жінки, у яких виявлена УГІ, отримували адекватну (згідно з виявленим збудником) терапію. Контрольне обстеження проведено через 6 міс – у 140 жінок встановлена транзиторна ПВІ, у 70 – персистувальна. У групу контролю (здорові донори) увійшли 15 жінок.

Фенотипування лімфоцитів периферійної крові проводили методом проточної цитофлюориметрії з використанням моноклональних антитіл з антигенними детермінантами – $CD3^+$ (Т-лімфоцити), $CD4^+$ (Т-хелпери), $CD8^+$ (Т-супресори/цитотоксичні Т-лімфоцити, ЦТЛ), CD3-/16^+ (натуральні кілери), $CD19^+$ (В-лімфоцити). У сироватці крові визначали рівень імуноглобулінів (Ig) A, M, G – за методом G. Mancini (1965). Визначали активність фагоцитозу за кількістю

Таблиця 1

Показники клітинного та гуморального імунітету у жінок з латентною ПВІ (з моно- та мікст-інфекцією і в динаміці спостереження)

Показник	Здорові донори, n=15	Жінки з латентною ПВІ, n=210				
		Початок обстеження			Через 6 міс	
		Загальна група	ВПЛ, n=84	ВПЛ + УГІ, n=126	Транзиторна ПВІ ВПЛ «-», n=140	Персистувальна ПВІ «+», n=70
$CD3^+$, %	67,3±2,0	64,4±2,1	62,8±2,4	63,8±1,4	66,1±1,7	63,3±2,4
$CD4^+$, %	39,8±2,3	35,6±2,0	36,5±2,2	35,0±2,2	40,6±1,9	36,6±2,5
$CD8^+$, %	27,2±2,1	31,3±1,8	33,2±2,0*	30,0±2,3	29,6±1,6	32,8±1,3*
$CD3-/16^+$, %	8,8±0,8	10,9±0,9	11,6±0,7	10,8±1,1	8,5±1,2	6,7±0,9♦
$CD19^+$,%	8,7±0,9	10,7±1,0	10,6±1,3	10,8±1,2	8,6±1,0	10,8±1,2
$CD4^+/CD8^+$	1,46±0,12	1,14±0,08*	1,10±0,11*	1,17±0,07*	1,37±0,15	1,11±0,06*
IgG, г/л	10,3±0,6	11,1±0,9	9,2±0,7	12,4±1,1•	9,6±1,3	10,5±1,7
IgA, г/л	1,93±0,12	1,90±0,18	1,52±0,13*	2,16±0,27•	2,18±0,31	1,34±0,07*▽♦
IgM, г/л	1,21±0,21	1,66±0,18	1,20±0,12	1,97±0,30*•	1,19±0,1⁵♦	1,28±0,09

Примітки: достовірні відмінності відносно ($p<0,05$): * – групи здорових донорів, • – жінок з моноінфекцією ВПЛ, ▽ – жінок з транзиторною ПВІ, ♦ – групи жінок з латентною ПВІ (початок обстеження).

клітин, що беруть участь у поглинанні частинок латексу (ФЧ – фагоцитарне число), з визначенням фагоцитарного індексу – ФІ (числа частинок латексу на один фагоцит) для нейтрофільних грануцилотів (Нф) та моноцитів (Мц) [3]; кисневозалежний метаболізм фагоцитів – у НСТ-тесті [11] з урахуванням функціонального резерву, який оцінювали за коефіцієнтом активації ($К_{акт.}$), що визначали як співвідношення індукованого тесту (іНСТ) до спонтанного (сНСТ).

Статистичне оброблення одержаних результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики, яку оцінювали за допомогою показника довірчої ймовірності (p), меншого за 0,05, з урахуванням розбіжностей за *t*-критерієм Стьюдента за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003 for Windows та STATISTIKA 6.0 [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У матеріалі з шийки матки 147 (70%) жінок ідентифіковано ДНК ВПЛ – 16-й та 18-й типи високого онкогенного ризику, інші типи – у 63 (30%) випадках.

Під час дослідження стану клітинної ланки імунної системи встановлено, що у жінок з латентною інфекцією відзначено незначне зниження відсоткового вмісту лімфоцитів з поверхневими маркерами $CD3^+$ і $CD4^+$ та зростання відносної кількості В-лімфоцитів ($CD19^+$), природних кілерів ($CD3/16^+$) та цитотоксичних лімфоцитів ($CD8^+$) щодо контрольних показників (табл. 1). Спостерігалось достовірне зниження (у 1,28 разу) імунорегуляторного індексу $CD4^+/CD8^+$.

Під час порівняння показників клітинного імунітету пацієнток з моноінфекцією ВПЛ та поєднаною ПВІ та УГІ не виявлено достовірних відмінностей. Слід зазначити, що у групі жінок з моноінфекцією ВПЛ встановлено достовірне підвищення щодо групи контролю відносної кількості ЦТЛ, що зумовило ще більше зниження (в 1,33 разу) співвідношення $CD4^+/CD8^+$. Зниження такого інтегрального показника свідчить про недостатність клітинної імунної відповіді.

Через 6 міс у 140 (66,7%) жінок ДНК ВПЛ не було виявлено, і вони увійшли у групу з транзиторною ПВІ. У цю групу увійшли 67 (47,8%) жінок з моноінфекцією ВПЛ і 73 (52,2%) – з числа пацієнток, у яких діагностована супутня УГІ. Інші 70 (33,3%) жінок були об'єднані у групу з персистувальною ПВІ, оскільки в їхньому репродуктивному тракті ВПЛ зберігався; мікст-інфекція, за попередніми даними, була зареєстрована у 53 (75,7%) жінок. Популяційний склад лімфоцитів крові у жінок з транзиторною ПВІ наблизився до контрольних величин.

У групі пацієнток з персистувальною ПВІ відносна кількість $CD8^+$ зростала щодо норми, і статистична різниця досягла достовірної величини, а відсоток $CD16^+$ ще більше зменшився. Незначне збільшення кількості природних кілерів є важливим моментом для руйнування вірусінфікованих клітин і в той самий час може слугувати контролем перебігу інфекційного процесу, спричиненого не тільки вірусами, а й іншими збудниками. Натуральні кілери ($CD3^-/16^+$, NK) є важливим компонентом вродженого імунітету, беруть участь в імунологічному контролі при злоякісних новоутвореннях, а також у противірусному захисті [12]. NK посилюють продукцію фактора некрозу пухлини-α та γ-інтерферону. Цікаво відзначити, що NK мають більш високу цитотоксичну та цитокінпродукувальну активність за наявності ВПЛ. Стимуляція NK пов'язана з уведенням ПВЛ у ці клітини за допомогою макропіноцитозу. CD16-клітини необхідні для ВПЛ-інтерналізації, а також для дегрануляції і цитокінової продукції.

Отже, протективна роль NK-клітин зумовлена взаємодією з ВПЛ і здатністю брати участь в імунній реакції проти ВПЛ-індукованих уражень [9]. Тому зниження кількості NK-клітин у жінок з персистувальною ПВІ може зумовлювати затяжний перебіг і ускладнення захворювання.

Під час дослідження гуморальної ланки імунної системи у жінок з латентною ПВІ шийки матки були встановлені незначні коливання (у межах фізіологічної норми) вмісту імуноглобулінів у сироватці крові порівняно з групою здорових жінок (див. табл. 1). Достовірні відмінності відносно контрольних величин виявлені при моноінфекції ВПЛ – зниження рівня IgA і зростання рівня IgM у пацієнток з мікст-інфекцією. Підвищення вмісту імуноглобулінів всіх класів відносно контролю у сироватці крові жінок з поєднаною ПВІ та УГІ привело до того, що між підгрупами (моно- та мікст-інфекція) були зареєстровані достовірні відмінності між показниками, і пов'язано, ймовірно, зі стимуляцією функції В-лімфоцитів бактеріальними та іншими збудниками. Через 6 міс спостереження вмісту імуноглобулінів виявили нормалізацію показників у жінок з транзиторною ПВІ (зниження рівня IgM і підвищення вмісту IgA у сироватці крові порівняно з початковими даними). У той самий час у жінок, у статевих шляхах яких був знову виявлений ВПЛ, відзначено подальше зниження рівня IgA.

Під час дослідження фагоцитарної активності клітин

Таблиця 2

Показники функціонального стану фагоцитів периферійної крові у жінок з латентною ПВІ (з моно- та мікст-інфекцією і в динаміці спостереження)

Показник	Здорові донори, n=15	Жінки з латентною ПВІ, n=210				
		Початок обстеження			Через 6 міс	
		Загальна група	ВПЛ, n=84	ВПЛ + УГІ, n=126	Транзиторна ПВІ ВПЛ «-», n=140	Персистувальна ПВІ «+», n=70
ФЧ Нф, %	53,7±2,3	51,1±2,2	55,3±2,3	48,3±1,2*•	51,7±2,1	45,6±1,9 *
ФІ Нф, %	6,9±0,7	5,7±0,5	6,1±0,8	5,5±0,4	6,8±0,5	5,2±0,6▽
сНСТ Нф, %	28,6±1,2	37,3±2,4*	38,7±2,7*	36,4±2,9*	29,0±2,1♦	26,3±1,8♦
іНСТ Нф, %	36,6±1,4	41,3±3,0	42,1±2,8	40,8±3,7	35,7±2,4	30,2±1,6*♦
$K_{акт.}$ Нф	1,28±0,06	1,11±0,06*	1,09±0,08*	1,12±0,13	1,23±0,10	1,15±0,08
ФЧ Мц, %	37,2±2,0	34,8±1,4	36,2±2,7	34,1±2,5	40,4±1,8♦	34,0±1,2
ФІ Мц, %	3,4±0,3	2,9±0,6	3,1±0,6	2,8±0,3	4,0±0,5	2,9±0,4
сНСТ Мц, %	12,5±1,2	15,4±2,4	13,4±1,2	16,7±0,7*•	15,4±1,3	10,5±0,8▽
іНСТ Мц, %	20,3±2,0	18,4±1,2	16,5±1,4	19,6±2,0	21,8±1,7	12,7±0,5*♦▽
$K_{акт.}$ Мц	1,62±0,12	1,19±0,13*	1,23±0,14*	1,17±0,09*	1,42±0,12	1,21±0,07*

Примітки: достовірні відмінності відносно ($p<0,05$): * – групи здорових донорів, • – жінок з моноінфекцією ВПЛ, ▽ – жінок з транзиторною ПВІ, ♦ – групи жінок з латентною ПВІ (початок обстеження).

крові виявлено мінімальні відмінності при латентній ПВІ відносно контролю – незначне зниження величин ФЧ і ФІ для Нф та Мц (табл. 2). При латентній ПВІ відзначено підвищення внутрішньоклітинного метаболізму, в першу чергу Нф ($p<0,05$), при цьому спостерігалось зниження резервних можливостей як Нф, так і Мц за даними НСТ-тестів. Нф є основними імуноефекторними клітинами, які перші зустрічають патоген і свою взаємодію на активуючий його антиген здійснюють або за допомогою фагоцитозу, або шляхом секреції біологічно активних сполук, що утворюються у процесі дозрівання клітин або синтезуються після активації. Таким чином Нф виконують свою регуляторну дію. Приєднання до ПВІ ще й УГІ зумовлювало більше пригнічення фагоцитарної активності Нф та Мц і зростання бактерицидної активності Мц.

Через 6 міс спостереження у жінок, в яких ДНК ВПЛ не виявляли, спостерігалась нормалізація функціонального стану Нф і активація Мц. Остання виражалася у підвищенні інтенсивності фагоцитарної реакції і кисневозалежного метаболізму. Відновлювався також функціональний резерв фагоцитувальних клітин. У жінок з персистувальною формою латентної ПВІ зміни функціонального стану фагоцитів периферійної крові виражалися у подальшому пригніченні фагоцитарної активності та кисневозалежного метаболізму Нф та Мц порівняно з аналогічними показниками контрольної групи.

ВИСНОВКИ

Отже, у жінок з латентною папіломавірусною інфекцією (ПВІ) шийки матки були виявлені розлади клітинного імунітету (зменшення відносного вмісту Т-лімфоцитів, дисбаланс імунорегуляторних клітин на тлі збільшення кількості природних кілерів); пригнічення фагоцитарної реакції нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, яке супроводжувалось підвищенням їхнього кисневозалежного метаболізму та зниженням функціонального резерву клітин. Супутня урогенітальна інфекція статевих органів підтримувала виявлені особливості імунореактивності при ПВІ, а іноді і посилювала відхилення від норми (виявлено суттєве підвищення вмісту IgA, IgM, IgG порівняно з показниками ВПЛ-моноінфекції).

У жінок з транзиторною ПВІ спостерігалась нормалізація показників клітинного, гуморального імунітету та системи неспецифічного захисту, а подальша персистенція ВПЛ у статевих органах призводила до більш суттєвого пригнічення реакцій не тільки клітинної, а й гуморальної ланок імунітету (зменшення кількості NK, імунорегуляторного індексу, рівня IgA).

Состояние системы иммунитета у женщин с латентной папилломавирусной инфекцией шейки матки

О.Л. Дола

В статье представлены современные аспекты состояния иммунитета у женщин с латентной папилломавирусной инфекцией (ПВИ) шейки матки.

изучение показателей, характеризующих состояние иммунитета, у женщин с латентной ПВИ шейки матки, часто совмещенной с урогенитальной инфекцией (УГИ), в начале обследования и через 6 мес наблюдения.

Исследование показателей клеточного и гуморального звена иммунитета проведено у 210 женщин с латентной ПВИ и 15 здоровых женщин в начале обследования и через 6 мес. У 84 женщин диагностирована моноинфекция, у 126 – сочетанная ПВИ и УГИ. У 140 женщин установлена транзиторная ПВИ, у 70 – персистирующая.

У женщин с латентной ПВИ шейки матки наблюдались расстройства клеточного иммунитета (незначительное уменьшение относительного количества $CD3^{+-}$, $CD4^{+-}$ лимфоцитов и одновременное повышение количества $CD8^{+-}$ лимфоцитов, натуральных киллеров и В-лимфоцитов) на фоне активации гуморального звена иммунитета. Неспецифическая защита организма женщин с ПВИ характеризовалась угнетением фагоцитарной реакции нейтрофильных гранулоцитов (Нф) и моноцитов (Мц) на фоне повышения кислородзависимого метаболизма, в первую очередь Нф, и снижения функционального резерва как для НФ, так и Мц. Наиболее выраженные нарушения установлены у пациенток с сочетанной ПВИ и УГИ.

У женщин с транзиторной ПВИ наблюдалась нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета, а дальнейшая персистенция вируса папилломы человека в половых органах приводила к более значительному угнетению фагоцитарной и НСТ-активности фагоцитов, а также к снижению некоторых показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

папилломавирусная инфекция, шейка матки, клеточный и гуморальный иммунитет.

The state of the immunity system in women with latent Papillomavirus infection of the cervix

O.L. Dola

The article presents modern aspects of the state of immunity in women with latent papillomavirus infection (PVI) of the cervix.

the study of the indicators characterizing the state of immunity in women with latent PVI of the cervix, often associated with urogenital infections (UGI), at the beginning of the survey and after 6 months of observation.

The study of cellular and humoral immunity was performed in 210 women with latent papillomavirus infection (PVI) and 15 healthy women at the beginning of the examination and 6 months later. 84 women were diagnosed with a monoinfection, 126 had a combined PVI and a urogenital infection (UGI). In 140 women transient PVI is established, in 70 – persistent.

In women with latent cervical pylori cervix, disorders of cellular immunity were observed (a slight decrease in the relative amount of $CD3^+$, $CD4^+$ lymphocytes and a simultaneous increase in the number of $CD8^+$ lymphocytes, natural killers and B-lymphocytes) against the background of activation of the humoral immunity unit. Nonspecific protection of the female body with PVI was characterized by inhibition of the phagocytic reaction of neutrophils (Nf) and monocytes (Mg) against the background of an increase in oxygen-dependent metabolism, primarily HF, and a decrease in the functional reserve for both NF and MZ. The most pronounced disorders were found for patients with combined PVI and UGI.

Conclusion. In women with transient PVI normalization of cellular and humoral immunity was observed, and the further persistence of the human papillomavirus in the genitals led to a more significant inhibition of phagocytic and HCT activity of phagocytes, as well as to a decrease in some parameters of the cellular and humoral immunity units.

papillomavirus infection, cervix, cellular and humoral immunity.

Сведения об авторе

Дола Оксана Леонидовна – Перинатальный центр, 02014, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-45

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белокриницкая Т.Е. Типирование вирусов папиллом при заболеваниях шейки матки / Т.Е. Белокриницкая, Ю.Н. Пономарева, Е.Н. Бунина // Вестник НГУ. – 2005. – Т. 3. – Вып. 2. – С. 10–13.
2. Гуморальный иммунный ответ у пациенток с цервикальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска / Л.Ф. Телешева, О.С. Абрамовских, И.Ю. Орнер, И.Л. Батурина // Пермский медицинский журн. – 2011. – Т. XXVIII, № 5. – С. 57–61.
3. Кайдашев І.П. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. – Полтава: Полимет, 2003. – 320 с.
4. Ковчур П.И. Изменения параметров клеточного иммунитета у пациентов с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки до и после лечения / П.И. Ковчур, Е.В. Бахидзе, А.В. Ястребова // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 173–180.
5. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией / О.С. Абрамовских, К.А. Алехина, А.Ю. Савочкина, К.Е. Пряхина // Вестник Челябинского гос. ун-та. – 2013. – № 7. – С. 46–47.
6. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий/ Г.Т. Сухих, Н.К. Матвеева, И.А. Аполихина, В.Н. Верясов, Д.В. Куявская, Л.В. Ванько// Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 35–37.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTIKA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
8. Human papillomavirus virus-like particles do not activate Langerhans cells: a possible immune escape mechanism used by human papillomaviruses / S.C. Fausch [et al.] // J. Immunology. – 2002. – Vol. 169. – P. 3242–3249.
9. Human papillomavirus entry into NK cells requires CD16 expression and triggewrs cytotoxic activity and cytokine secretion / V.M. Renoux, B.I. Langers [et al.] // Eur. J. of Immunology. – 2011. – Vol. 41 (11). – P. 3240–3252.
10. Palefski J.M. Anal sguamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection / J.M. Palefski // J. Acquir. Immun. Defic. Syndr. – 1999. – Vol. 21 (Suppl.). – P. 42–48.
11. Park B.H. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils: a diagnostic aid / B.H. Park, S.M. Fikring, E.M. Smithwick // Lancet. – 1968. – № 2. – P. 532–534.
12. Waldhaue A. NK cells and cancer immunosurveillance / A. Waldhaue, A. Steinie // Ontogeny. – 2008. – Vol. 27 (45). – P. 5932–5943.

Статья поступила в редакцию 02.08.17