

Статья поступила в редакцию 6.03.2017 г.

Марочко К.В., Артымук Н.В.

Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово

РОЛЬ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2b В СНИЖЕНИИ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ У ВПЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Доказано, что наличие вируса папилломы человека (ВПЧ) является необходимым условием для развития рака шейки матки (РШМ). Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло 12 типов ВПЧ к наиболее канцерогенным (онкогенные или высокого риска) – ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59-й типы. Персистенция ВПЧ связана с повышенным риском развития плоскоклеточной цервикальной эпителиальной неоплазии (SIL) и РШМ. Существуют доказательства того, что дальнейшее течение инфекции зависит от иммунной реакции хозяина, как системной, так и местной. Применение препаратов интерферона в комплексной терапии ВПЧ инфекции может привести к снижению вирусной нагрузки.

Цель – определить частоту встречаемости различных типов ВПЧ высокого риска и оценить эффективность препарата «Виферон» в снижении вирусной нагрузки у ВПЧ инфицированных женщин.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное плацебо неконтролируемое исследование. Среди 60 женщин с ВПЧ инфекцией были сформированы 2 группы. Основная группа (I, n = 30) получала интерферон альфа-2b в виде ректальных суппозиторий с дозировкой 1000000 МЕ. В группе сравнения (II, n = 30) лечение не проводилось. Для выявления ДНК ВПЧ высокого риска и определения вирусной нагрузки было проведено ПЦР исследование.

Результаты. Среди пациенток обеих групп преобладала моноинфекция и присутствие 16-го типа ВПЧ (I – 28,6 %; II – 27,8 %). На первом визите вирусная нагрузка в I группе составила в среднем $3,5 \pm 0,2$ Lg (ВПЧ/10⁵ клеток), во второй – $3,4 \pm 0,3$ Lg ($p = 0,473$). Через 1 месяц – $1,9 \pm 0,3$ Lg (ВПЧ/10⁵ клеток) и $2,8 \pm 0,4$ Lg, соответственно ($p = 0,04$). В I группе вирусная нагрузка снизилась на 45,5 %, во II группе – на 18,3 % ($p = 0,01$).

Заключение. Среди ВПЧ инфицированных женщин преобладала моноинфекция. Наиболее часто встречался 16-й генотип ВПЧ-ВР. Применение препарата интерферон альфа-2b в исследуемой группе способствовало снижению вирусной нагрузки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус папилломы человека; вирусная нагрузка; интерферон альфа-2b.

Marochko K.V., Artyumuk N.V.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

THE ROLE OF INTERFERON ALPHA-2b IN REDUCING OF VIRAL LOAD IN HPV INFECTED WOMEN

Human papilloma virus (HPV) is the causal agent, necessary for the development of cervical cancer (CC). The International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified 12 HPV types as group 1 carcinogens (oncogenic or high risk): HPV types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59. Persistence HPV is associated with an increased risk of developing cervical squamous epithelial neoplasia (SIL) and CC. There is evidence that cell mediated immune responses of the host, both systemic and local, are important determinants of the course of infection. The use of interferon drugs in complex therapy of HPV infection can lead to reduction of viral load.

The aim – to determine the frequency of different high risk types of HPV and to evaluate the effectiveness of the drug «Viferon» in reducing of viral load in HPV infected women.

Materials and methods. The authors performed a prospective, randomized, placebo uncontrolled study. We have formed 2 groups among 60 women with HPV infection. The main group (n = 30) received rectal suppositories with interferon alfa-2b in dosage of 1000000 IU. In the comparison group (n = 30) treatment was not carried out. High-risk HPV DNA detection and viral load testing was performed by PCR.

Results. Mono-infection was dominated among the patients of both groups the most common was HPV 16 (I – 28,6 %; II – 27,8 %). On the first visit, in group I was $3,5 \pm 0,2$ Lg (HPV/10⁵ cells), in group II – $3,4 \pm 0,3$ Lg (p = 0,473). Viral load after 1 month was $1,9 \pm 0,3$ Lg (HPV/10⁵ cells) and $2,8 \pm 0,4$ Lg, respectively (p = 0,04). In group I the viral load decreased by 45,5 %, in group II – by 18,3 % (p = 0,01).

Conclusion. Mono-infection was prevalent among HPV infected women HPV 16 is the most frequently detected hrHPV. The use of the drug interferon alfa-2b in the study group, contributed to viral load reduction.

KEY WORDS: human papillomavirus; viral load; interferon alpha-2b.

Роль ВПЧ в этиологии рака шейки матки доказана во многих исследованиях. В то же время, ВПЧ инфекция считается самой распространенной инфекцией, передающейся половым путем. Установлено, что до 75 % сексуально активного населения инфицируется данным вирусом в течение жизни [1]. В исследовании X. Castellsague (2014) показано, что заражение ВПЧ может произойти через 2-3 месяца после первого полового акта [2]. К счастью, в большинстве случаев, ВПЧ инфекция проходит для ее носителя без последствий, особенно у подростков и молодых женщин [3]. При ВПЧ-инфекции, как правило, происходит спонтанный регресс, даже в случае персистенции в течение нескольких месяцев [4]. При анализе сроков элиминации различных генотипов ВПЧ (онкогенных и неонкогенных) установлено, что среднее значение элиминации для транзитной инфекции составило 6,25 месяцев, а в случае 6-месячной персистенции ВПЧ элиминация в среднем произошла через 18,85 месяцев. Дольше всего элиминация происходит при инфицировании ВПЧ 16 и 31 генотипами [5]. Однако длительная персистенция ВПЧ высокого канцерогенного риска может привести к возникновению цервикальных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени и, при отсутствии своевременного лечения, развитию рака шейки матки [6].

Считается, что одной из причин персистенции ВПЧ является нарушение баланса в иммунной системе, ведь дальнейшее течение инфекционного процесса во многом зависит от того, насколько быстро произойдет как системный, так и локальный иммунный ответ [7, 8]. Известно, что ВПЧ – слабый иммуногенный раздражитель, только у половины инфицированных женщин индуцируется выработка специфических антител в небольших количествах [9]. При любом варианте течения ВПЧ-инфекции происходит статистически значимое снижение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+, что объясняет длительное течение инфекционного процесса [10]. Помимо дефекта Т-хелперного звена, папилломавирусная инфекция сопровождается угнетением интерфероногенеза и, в конеч-

ном итоге, на фоне иммунных нарушений, ВПЧ инициирует развитие вторичного иммунодефицита [11].

В настоящее время нет специфического противовирусного препарата, способного полностью элиминировать ВПЧ, но для восстановления нормального функционирования звеньев иммунной системы целесообразно назначение препаратов для иммунокоррекции [12, 13]. В исследованиях была показана эффективность применения интерферона альфа-2b в комплексном лечении ПВИ ассоциированных поражений шейки матки [12]. Misson D.R. (2011) показал эффективность лечения CIN II-III при помощи аппликаций, содержащих интерферон альфа, наблюдалась регрессия до CIN I, также отмечено увеличение уровня интерлейкина 12 у пролеченных пациентов [14]. Применение препарата интерферон альфа (свечи для вагинального применения) для лечения интраэпителиальных поражений низкой степени (LSIL), ассоциированных с ВПЧ-ВП, изучалось Прилепской В.Н., где показана регрессия LSIL до нормы и в 68,2 % случаев элиминация ВПЧ-ВП [15].

К препаратам, содержащим интерферон альфа, относится и Виферон® (интерферон альфа-2b человеческого рекомбинантный). Согласно РЛС, данный препарат обладает иммуномодулирующим, противовирусным, антипролиферативным свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Применение в отношении ВПЧ инфекции изучено недостаточно. В одном из исследований применение свечей «Виферон» в дозировке 1000000 МЕ при вагинальном применении привело к элиминации ВПЧ-ВП через 3 месяца у 38,8 % женщин, через 6 месяцев – у 52,5 % [16]. Имеются данные об эффективности лечения после деструкции патологических очагов шейки матки, показано, что частота рецидивирования папилломавирусных проявлений через год составила 26,7 %, а в группе, где проводилась только деструкция, – в 46,7 % случаев [17]. У ВПЧ позитивных женщин с фоновой патологией шейки матки применялся гель «Виферон» в виде вагинальных аппликаций, отмечено повышение локального содержания дефензинов б в цервикальной слизи, которые могут препятствовать размножению вируса и проявлять потенциальную противоопухолевую активность [18].

Цель – определить частоту встречаемости различных генотипов ВПЧ-ВП и оценить эффективность препарата Виферон® в снижении вирусной нагрузки у ВПЧ инфицированных женщин.

Корреспонденцию адресовать:

МАРОЧКО Кристина Владимировна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
E-mail: vi-nis-ka@mail.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное рандомизированное плацебо неконтролируемое исследование.

В исследование были включены 60 женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска. Средний возраст в I группе — $31,7 \pm 1,6$ лет, во II группе — $35,0 \pm 1,6$ лет ($p = 0,08$). Лабораторное исследование включало в себя выявление ВПЧ-ВР, генотипирование и определение вирусной нагрузки в образцах. Исследование проводилось при помощи метода ПЦР в режиме реального времени.

Критериями включения в исследование были: репродуктивный возраст (18-45 лет); наличие ВПЧ высокого онкогенного риска; согласие на проведение исследования. Критериями исключения явились: беременность; лактация; менструальные кровянистые выделения на момент проведения исследования; интравагинальное введение лекарственных средств или использование спермицидов (менее чем за неделю до начала исследования); установленный диагноз рака шейки матки; аллергические реакции к компонентам препарата.

Рандомизация проводилась в 2 группы методом «случайных» чисел. Пациенткам I группы (основная группа — 30 женщин) был назначен Виферон® в виде ректальных суппозиторий, содержащих 1000000 МЕ интерферона альфа-2b, 2 раза в сутки в течение 10 дней. Пациенткам II группы (группа сравнения — 30 женщин) проводилось наблюдение без лечения с последующим контролем количественной нагрузки ВПЧ-ВР. Через 1 месяц после окончания лечения проводился контрольный забор материала с шейки матки для оценки количественной нагрузки ВПЧ-ВР. Критериями эффективности применения препарата являлись: снижение вирусной нагрузки или элиминация ВПЧ-ВР.

Полученные данные были обработаны методами вариационной статистики с использованием программы «Statistica 6.0» и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). При анализе количественных признаков статистическая значимость различий между группами определялась по критерию Манна-Уитни, внутри групп — при помощи непараметрического критерия Вилкоксона. Во всех случаях критическое значение уровня достоверности принималось $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 60 женщин завершили исследование 57, из них 29 пациенток I группы, получавшие «Виферон», 28 — из II группы, не получавшие лечения. Две пациентки выбыли из исследования по собственному желанию

(не явились на контрольное взятие мазков), у одной пациентки была диагностирована беременность раннего срока. Средний возраст женщин первой группы составил $31,7 \pm 1,6$ лет, второй группы — $35,0 \pm 1,6$ лет. Различия по возрасту между группами статистически незначимы ($p = 0,08$).

При анализе выявленных генотипов ВПЧ-ВР установлено, что в I и II группах преобладала моноинфекция (72,4 % и 64,3 %, соответственно), сочетание двух и более генотипов ВПЧ (коинфекция) — в 27,6 % и 35,7 % случаев, соответственно. В I группе выявлено в общей сложности 39 генотипов ВПЧ-ВР, во II группе — 47.

Частота встречаемости ВПЧ-ВР при моно- и коинфекции в исследуемых группах представлена на рисунках 1 и 2.

На данных диаграммах продемонстрировано, что наиболее часто в случае моноинфекции в обеих группах встречается ВПЧ 16-го типа (I группа — 28,6 %; II группа — 27,8 %), не определялись 33 и 35 генотипы. При сочетанной инфекции имеются комбинации различных типов ВПЧ, в I группе наиболее часто представлены ВПЧ 51 и 52 типов (16,8 % и 27,8 %), во II группе — 16, 18 и 52-й генотипы (24,2 %, 17,3 % и 20,8 %, соответственно).

Результаты количественного выявления концентрации ДНК ВПЧ-ВР выражались в Lg (ВПЧ/10⁵ клеток). При выявлении менее 3 Lg (ВПЧ/10⁵ клеток) результат оценивался как клинически малозначимое количество ВПЧ, от 3 до 5 Lg (ВПЧ/10⁵ клеток) — клинически значимое количество ВПЧ и более 5 Lg (ВПЧ/10⁵ клеток) — повышенная вирусная нагрузка.

В I группе вирусная нагрузка составила в среднем $3,5 \pm 0,2$ Lg (ВПЧ/10⁵ клеток), во второй — $3,4 \pm 0,3$ Lg (ВПЧ/10⁵ клеток). Различия между группами по вирусной нагрузке статистически незначимы ($p = 0,473$).

При анализе вирусной нагрузки установлено, что у женщин I группы преобладала значимая вирусная нагрузка, во II группе — малозначимая (табл. 1).

Через 1 месяц женщинам обеих групп был проведен повторный забор материала для количественного определения ВПЧ-ВР (табл. 2).

По результатам контрольного обследования ВПЧ не был обнаружен у 10 женщин из I группы и у 8 женщин из II группы. В случае сочетанной инфекции во II группе элиминация не произошла, в I группе элиминация в 2 случаях (до лечения было выявлено 2 генотипа ВПЧ-ВР). В общем, в I группе снижение вирусной нагрузки произошло в 11 случаях (37,9 %), увеличение в 8 случаях (27,6 %). Во II группе снижение вирусной нагрузки зарегистрировано у 14 женщин (50 %), увеличение у 6 (21,4 %).

Вирусная нагрузка в I группе составила в среднем $1,9 \pm 0,3$, во II группе — $2,8 \pm 0,4$ (ВПЧ/10⁵

Сведения об авторах:

МАРОЧКО Кристина Владимировна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vi-nis-ka@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

Рисунок 1

Частота выявления генотипов ВПЧ-ВР при моноинфекции

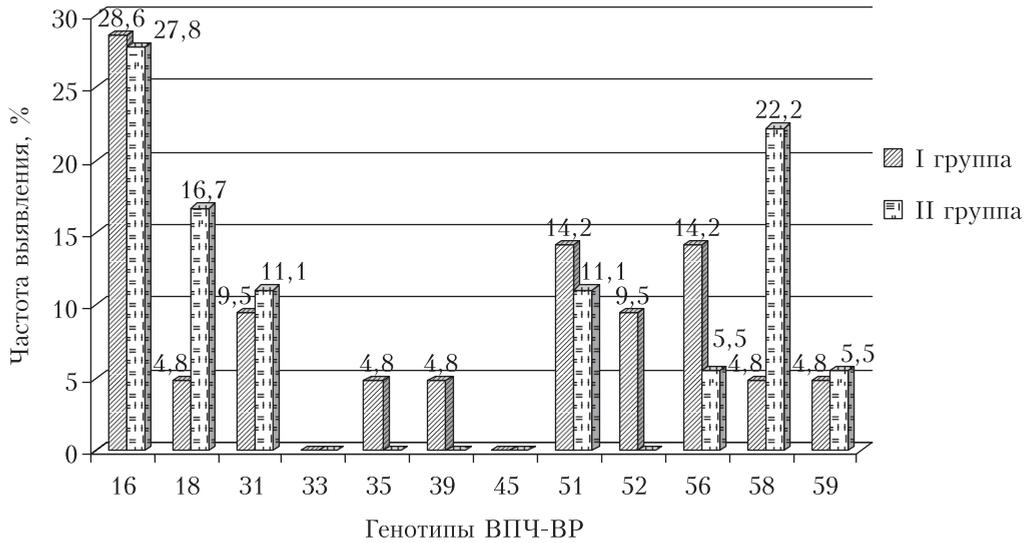
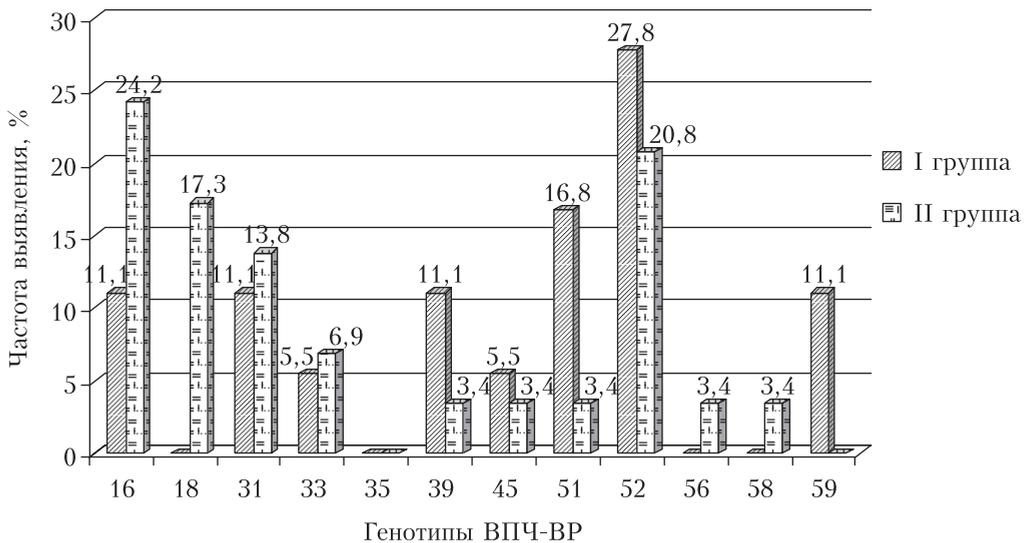


Рисунок 2

Частота выявления генотипов ВПЧ-ВР при коинфекции



клеток). Различия между группами в снижении вирусной нагрузки статистически значимы ($p = 0,04$). В основной группе вирусная нагрузка снизилась в общем на 45,5%, в группе сравнения только на 18,3%, что также является статистически значимым различием ($p = 0,01$).

При сравнении вирусной нагрузки через 1 месяц установлено, что внутри I и II групп снижение количественного показателя статистически значимо ($p < 0,001$ и $p = 0,01$, соответственно).

В ходе исследования показано, что, несмотря на короткий срок наблюдения, в обеих группах зафиксировано снижение вирусной нагрузки. При применении интерферона альфа-2b снижение более значительно и составило 45,5%, что статистически значимо выше ($p = 0,01$) в сравнении со II группой. Также статистически значимые различия зафиксированы и при сравнении вирусных нагрузок в абсолютных числах ($p = 0,04$). В обеих группах почти в 30% случаев произошла элиминация (как при лечении, так

Information about authors:

MAROSCHKO Kristina Vladimirovna, postgraduate student, the department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vi-nis-ka@mail.ru

ARTIMUK Natalia Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

и без лечения). Это еще раз подтверждает высокую вариабельность ВПЧ инфекции, которая способна как спонтанно регрессировать, так и рецидивировать.

В исследовании Артымук Н.В. и Марочки К.В. также показано, что наиболее часто встречаются: 16-й (43,6 %) и 52-й (34,5 %) типы ВПЧ, что в целом соответствует результатам настоящего исследования [19].

В большинстве публикаций эффективность препаратов интерферона оценивалась при наличии ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки. В исследовании по определению эффективности интерферона альфа (Генферон), элиминация ВПЧ-ВР при LSIL в течение 6 месяцев произошла у 68,2 % пациенток, в группе плацебо – в 26,7 % случаев [15]. В другом исследовании в группе без лечения элиминация обнаружена у 22,6 % женщин [20]. В похожем исследовании по оценке эффективности «Виферона» показано, что через 3 месяца после начала лечения элиминация ВПЧ-ВР произошла у 38,8 % женщин [16].

В нашем исследовании повышение вирусной нагрузки в некоторых случаях, возможно, связано с персистирующей ВПЧ инфекцией и присутствием нескольких генотипов ВПЧ-ВР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди ВПЧ инфицированных женщин в 2/3 случаев диагностируется моноинфекция.

Таблица 1
Уровень вирусной нагрузки в группах при первом обследовании, n (%)

Вирусная нагрузка, Lg (ВПЧ/10 ⁵ клеток)	I группа (n = 29)	II группа (n = 28)
< 3,0	8 (27,6)	12 (42,9)
3,0-5,0	12 (41,4)	9 (32,1)
> 5,0	9 (31,0)	7 (25,0)

Таблица 2
Уровень вирусной нагрузки в группах при контрольном обследовании, n (%)

Вирусная нагрузка, Lg (ВПЧ/10 ⁵ клеток)	I группа (n = 29)	II группа (n = 28)
Не обнаружено	10 (34,5)	8 (28,6)
< 3,0	10 (34,5)	7 (25,0)
3,0-5,0	5 (17,2)	6 (21,4)
> 5,0	4 (13,8)	7 (25,0)

Наиболее часто встречался 16-й генотип (около 30 %). Применение препарата интерферон альфа-2b способствовало снижению вирусной нагрузки. Однако высокая частота снижения вирусной нагрузки и спонтанной элиминации ВПЧ без иммунотропной терапии определяет необходимость дальнейшего исследования, более длительного наблюдения пациентов и определения эффективного срока лечения препаратом интерферона альфа-2b.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- World Health Organization: Human papillomavirus laboratory manual. First edition. 2009. [Электронный ресурс]. – URL: http://www.who.int/immunization/hpv/learn/hpv_laboratory_manual_who_ivb_2009_2010.pdf (дата обращения: 02.12.2016).
- Castellsague X, Paavonen J, Jaisamram U, Wheeler CM, Skinner SR. Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized controlled PATRICIA trial. *BMC Infectious Diseases*. 2014; (14): 551.
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Chene S, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2011; 20(4): 699-707.
- Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol*. 2008; 168(2): 123-137.
- Jaisamram U, Castellsague X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR, Wheeler CM. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study. *PLoS One*. 2013; 8(12): e79260. DOI: 10.1371/annotation/cea59317-929c-464a-b3f7-e095248f229a.
- Ekalaksananan T, Malat P, Pientong C, Kongyingoes B, Chumworathayi B, Kleebackaow P. Local cervical immunity in women with low-grade squamous intraepithelial lesions and immune responses after abrasion. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2014; 15(10): 4197-4201.
- Frazer I. Correlating immunity with protection for HPV infection. *J. Infect*. 2007; 11(2): 10-16.
- Amador-Molina A, Hernandez-Valencia JF, Lamoyi E, Contreras-Paredes A, Lizano M. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses*. 2013; 5(11): 2624-2642.
- Podzolkova NM, Rogovskaya SI, Fadeev IE, Damirov MM, Sozayeva LG, Osadchey VB. Papillomavirus infection in obstetrics and gynecology: a guide for physicians. М.: GEOTAR-Media, 2012. 64 p. Russian (Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Фадеев И.Е., Дамиров М.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. Папилломавирусная инфекция в акушерстве и гинекологии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 64 с.)
- Semenov DM. Immunopathogenetic changes at the women infected of the human papilloma virus. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2016; (2): 67-73. Russian (Семенов Д.М. Иммунологические изменения у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. 2016. № 2. С. 67-73.)
- Kuzmina IU, Kalinovskaya OI, Kuzmina OA, Fedorchenko VO. Modern aspects of complex therapy to be recurrent papillomatous viral infection. *International Medical Journal*. 2014; (1): 51-55. Russian (Кузьмина И.Ю., Калиновская О.И., Кузьмина О.А., Федорченко В.А. Современные аспекты комплексной терапии рецидивирующей папилломавирусной инфекции // Международный медицинский журнал. 2014. № 1. С. 51-55.)
- Grenkova YM, Safronova MM. Comprehensive examination and treatment of patients with benign cervical diseases of inflammatory genesis. *AG-info*. 2010; (1): 10-14. Russian (Гренкова Ю.М., Сафронова М.М. Комплексное обследование и лечение пациенток с доброкачественными заболеваниями шейки матки воспалительного генеза // АГ-инфо. 2010. № 1. С. 10-14.)
- Bagramova GE, Gureyeva MA, Khlebnikova AN, Molochkov AV, Kucherov VA, Stovbun SV, Safronov DY, Bagayeva MI. Immunotropic therapy in the multimodality treatment of genital papillomavirus infection. *The Russian Journal of Dermatology and Venereology*. 2012; (4): 58-61. Russian (Баграмова Г.Э., Гуреева М.А., Хлебникова А.Н., Молочков А.В., Кучеров В.А., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю., Багаева М.И. Комплексное лечение генитальной папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 4. С. 58-61.)
- Misson DR, Abdalla DR, Borges AM, Shimba DS, Adad SJ, Micheliu MA, Murta EF. Cytokine serum levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade II-III treated with intralesional interferon-α 2b. *Tumori*. 2011; 97(5): 578-584.
- Prilepskaya VN, Rogovskaya SI, Bebnava TN, Mezhevitinova EA, Petrunin DD. The use of interferon in the treatment of low-grade squamous intraepithelial lesions. *AG-info*. 2008; (3): 15-21. Russian (Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Петрунин Д.Д. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени // АГ-инфо. 2008. № 3. С. 15-21.)

16. Belyakovskiy VN, Al-Jahiri OV, Al-Jahiri AK. Role of interferonotherapy in treatment of papillomavirus infection. *Health and Environment Issues*. 2010; 1(23): 139-142. Russian (Беляковский В.Н., Аль-Яхири О.В., Аль-Яхири А.К. Способ элиминационной эндовагинальной интерферонотерапии в лечении папилломавирусной инфекции // Проблемы здоровья и экологии. 2010. № 1(23). С. 139-142.)
17. Rogovskaya SI. Human papillomavirus infection in women and cervical pathology. М.: GEOTAR-Media, 2005. 144 p. Russian (Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. 144 с.)
18. Andreeva TS, Malyshkina AI, Sotnikova NYu. Systemic and local immunity status in women with background cervical diseases and papillomavirus infection: 2-alpha-interferon influence. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2012; 4(17): 16-19. Russian (Андреева Т.С., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю. Влияние препарата интерферона 2б на состояние системного и местного иммунитета у женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки и папилломавирусной инфекцией // Вестник Ивановской медицинской академии. 2012. № 4(17). С. 16-19.)
19. Artyuk NV, Marochko KV. Efficiency of human papillomavirus detection with a vaginal discharge self-collection device. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; (3): 85-91. Russian (Артымук Н.В., Марочко К.В. Эффективность выявления вируса папилломы человека при помощи устройства для самостоятельного забора вагинального отделяемого // Акушерство и гинекология. 2016. № 3. С. 85-91.)
20. Eliseeva MYu, Manukhin IB, Mynbaev OA, Zvereva NS, Mishutina AA, Tcarev VN. Antiviral effect of isoprinosine in HPV-associated diseases. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; (2): 107-114. Russian (Елисеева М.Ю., Манухин И.Б., Мынбаев О.А., Зверева Н.С., Мишутина А.А., Царев В.Н. Противовирусный эффект инозина пранобекса при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях // Акушерство и гинекология. 2012. № 2. С. 107-114.)

