

11. Pulmonary Complications as a Cause of Death after Renal Transplantation / V. Pencheva, D. Petrova, D. Genov, O. Georgiev / Open J. Inter. Medicine. – 2014. – Vol. 4. – P. 41-46

12. Pulmonary Complications in Renal Recipients after Transplantation / E. Kupeli, G. Ulubay, T. Colak [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2011. – Vol. 43. – P. 551-553.

## REFERENCES

1. Goreyov VA, Kaabak MM, Babenko NN. [Influence of the protocol of induction immunosuppressive therapy on the state of the allotransplanted kidney]. *Transplantologiya*. 2017;1(9):7-11. Russian.

2. Kuryata OV, Cherkasova AV. [Arterial hypertension in chronic kidney disease]. *Dnipropetrovsk, Gerda*. 2014;79. Russian.

3. Kuryata OV, Frolova EO. [Lipid metabolism and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease]. *Dnipropetrovsk, «Gerda»*. 2013;111. Ukrainian.

4. Pertseva TO, Kireeva TV, Shtepa OO. [The influence of comorbid pathology on expressiveness of inflammatory process in patients with lower respiratory tract infections]. *Zaporozhye medical journal*. 2015;4(91):21-25. Ukrainian.

5. Pertseva TO, Kireeva TV, Shtepa OO. [The effectiveness and necessity of carrying out ethiological diagnostics in patients with lower respiratory tract infections]. *Problemi ekologii ta meditsini*. 2014;18(1-2):17-25. Ukrainian.

6. Pertseva TA, Konopkina LI. [Fundamentals of the study of the ventilation function of the lungs: clinical and

diagnostic value. Methodical manual for doctors and students of medical schools]. *Dnepropetrovsk, «Art-Press»*. 2008;66. Russian.

7. Gabriel M Danovich. [Transplantation of the kidney]. *Moysyuka YaG*. editor. Moskva «GEOTAR-Media». 2013;845. Russian.

8. Canet E, Osman D, Lambert V, et al. Acute respiratory failure in kidney ransplant recipients: a multi-center study. *Critical Care*. 2011;15(91):2-10.

9. Cury JL, Brunetto AF, Aydon RD. Negative effects of chronic kidney failure on lung function and functional capacity. *Rev Bras Fisioter*. 2010;14 (2):91-98.

10. Pencheva V, Petrova D, Genov D, Georgiev O. Pulmonary Complications as a Cause of Death after Renal Transplantation. *Open Journal of Internal Medicine* 2014;4:41-46.

11. Kupeli E, Ulubay G, Colak T, et al. Pulmonary Complications in Renal Recipients after Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2011;43:551-3.

12. Canadian Organ Replacement Register. 2011 report. Ottawa: Canadian Institute for Health Information; 2013.



УДК 618.1:616.523:615.37

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 1\).127246](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127246)

**О.П. Липко,  
В.В. Бобрицька,  
Л.В. Потапова,  
Н.В. Ткачова**

## ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИ «МАЛИХ» ФОРМАХ УРАЖЕНЬ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ

*Регіональний центр клінічної медицини  
пл. Конституції, 21, Харків, 61000, Україна  
Regional Center for Clinical Medicine  
Konstitutsii sq., 21, Kharkiv, 61000, Ukraine  
e-mail: hnmu\_akusherstvo1@ukr.net*

**Ключові слова:** ураження епітелію, шийка матки, «малі форми», вірус папіломи людини, мікроРНК  
**Key words:** epithelial lesions, cervix, "small forms", human papillomavirus, microRNA

**Реферат.** Иммунологические изменения при «малых» формах поражения эпителия шейки матки. Липко О.П., Бобрицкая В.В., Потапова Л.В., Ткачова Н.В. С целью изучения иммунологических показателей, в том числе мРНК шейки матки, у пациенток с наличием персистирующей папилломавирусной инфекции

обстежено 35 пацієнок основної групи (ВПЧ виділен) і 42 пацієнтки контрольної (ВПЧ не виділен). Пацієнтки основної групи розділені на три підгрупи в відповідності з давністю процесу і результатами передьдущей імунотропної терапії: ІА підгрупа – (12 пацієнок) ВПЧ вперше виділен, ІВ (16 пацієнок) – персистенція вірусу від одного до трьох років, ІС (7 пацієнок) – персистенція вірусу від одного до трьох років, імунотропна терапія неефективна. Определяли рівень ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНО- $\alpha$ , сывороточного інтерферона, а також рівень експресії мікроРНК *mir25*. Отримані дані про те, що персистенція папілломавірусної інфекції можлива в умовах дефіциту рівня цитокінів ІЛ-1 (45,5%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-6 (48,5%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-8 (24,2%,  $p < 0,05$ ), підвищення рівня ФНО- $\alpha$  (37,3%,  $p < 0,05$ ) і зниженого рівня сывороточного ІФН до 78,2%. Відсутність ефекту елімінації ВПЧ спостерігається при зниженні показателів від умовної норми: ІЛ-1 (73,6%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-8 (81,3%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-10 (25,0%,  $p < 0,05$ ), ФНО- $\alpha$  (77,8%,  $p < 0,05$ ). В той же час рівень експресії мРНК збільшується на 5,5 ( $p < 0,05$ ) від медіанних показателів контрольної групи. Зниження рівня показателів гуморального імунітету поряд з підвищенням експресії мРНК може служити маркером стійкості ВПЧ до лікувальних заходів і визначенням тактики подальшої терапії пацієнок з «маленькими» формами уражень епітелію шийки матки.

**Abstract. Immunological changes at "small" forms of lesion of the cervical epithelium. Lipko O.P., Bobrytska V.V., Potapova L.V., Tkachova N.V.** In order to study immunological parameters, including cervical mRNA in patients with persistent papillomavirus infection, 35 patients of the main group (HPV positive) and 42 patients of the control group (HPV negative) were examined. Patients of the main group were divided into three subgroups according to the process prescription and the results of previous immunotropic therapy: IA subgroup – (12 patients) HPV was first isolated, IB (16 patients) – persistence of the virus from one to three years, IC (7 patients) – persistence of the virus from one to three years, immunotropic therapy is ineffective. The level of IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , serum interferon, as well as *mir25* microRNA expression level was determined. Data have been obtained that the persistence of papillomavirus infection is possible in conditions of deficiency in the level of cytokines IL-1 (45.5%,  $p < 0.05$ ), IL-6 (48.5%,  $p < 0.05$ ), IL-8 (24.2%,  $p < 0.05$ ), increase in the level of TNF- $\alpha$  (37.3%,  $p < 0.05$ ) and a reduced level of serum IFN up to 78.2%. The absence of the effect of HPV elimination is observed in the decrease of the indices from the conventional norm: IL-1 (73.6%,  $p < 0.05$ ), IL-8 (81.3%,  $p < 0.05$ ), IL-10 (25, 0%,  $p < 0.05$ ), TNF- $\alpha$  (77.8%,  $p < 0.05$ ). At the same time, the level of mRNA expression increases by 5.5 ( $p < 0.05$ ) from the median values of the control group. A decrease in the level of humoral immunity along with an increase in mRNA expression can serve as a marker of the resistance of HPV to therapeutic measures and determination the tactics of further therapy of patients with "small" forms of cervical epithelial lesions.

Ступінь клінічно значущих змін епітелію репродуктивної системи, зокрема шийки матки, безпосередньо пов'язаний з наявністю персистоючої інфекції, зокрема вірус-асоційованих уражень, а також асоціацій внутрішньоклітинних збудників (хламідії, мікоплазми, уреоплазми). Відомо, що ступінь ураження органів залежить від рівня й напруженості гуморального і тканинного імунітету, однак часто, за рівних умов, а також близьких за рівнем показників імунітограми, ми стикаємося з різними клінічними формами захворювань. Багато сучасних дослідників намагаються визначити провідні фактори захисту від розвитку проміжних неоплазій і злоякісних новоутворень [1, 2].

Виділені фактори ризику, такі як ранній початок статевого життя (враховуючи можливе раннє інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ)), куріння, наявність рекурентних інфекцій. Відомо також здатність ВПЛ до самоелімінації, що також підтверджує наявність додаткових, не вивчених раніше факторів захисту макроорганізму, або наявність особливих умов тканинного імунітету.

На цей час роль ВПЛ у виникненні дисплазій і раку шийки матки вже доведена й не викликає

сумніву. Так звані субклінічні форми вірусної інвазії стають на сьогоднішній день предметом пильного вивчення. Основним питанням залишається питання спостереження за можливим розвитком патології, або проведення специфічної імунотропної терапії, доцільність такої терапії [3].

Природньо, що найбільш ефективним фактором захисту є вакцинація проти ВПЛ, проведена до початку статевого життя, тобто до періоду можливого інфікування цими вірусами, а також іншими збудниками захворювань репродуктивної системи. На сьогоднішній день вакцинація тільки починає розвиватися як метод специфічної профілактики. Тому необхідність і доцільність інших методів лікування, елімінації штамів, визнаних патогенними, але які не мають відповідної імунотропної профілактики, є актуальною проблемою.

Так звані субклінічні, або початкові, чи проміжні стани цервікальної патології довгий час не класифікувалися в якусь певну групу захворювань. У 2012 році Американське товариство кольпоскопії та цервікальної патології запропонувало використовувати термін «малі» форми ураження епітелію шийки матки для позначення пацієнок з наявністю ВПЛ 16 і 18 типу, а також

при персистенції й ураженні шийки матки штамами високого ризику.

На теперішній час відомо, що вивчені штами ВПЛ відрізняються онкогенним потенціалом, але й серед жінок, в яких виділені типи вірусу з високим потенціалом, розвиток патології не завжди починається одночасно, і ступінь ураження може значно відрізнятись, беручи до уваги період розвитку захворювання.

На сьогодні пильна увага приділяється ролі рибонуклеїнових кислот (РНК), зокрема малих фрагментів РНК, у процесах метаболізму, клітинного диференціювання, гемопоезу, імунологічних процесів. Низкою фундаментальних досліджень представлена особлива роль мікроРНК (мРНК). МікроРНК (мРНК) – це короткі одноланцюгові молекули довжиною до 25 нуклеотидів, які здійснюють регуляцію експресії генів після їх транскрипції. Вони беруть участь у апоптозі, клітинній міграції та інвазії, формуванні імунної відповіді. Є свідчення, підтверджуючі істотну роль мРНК у регуляції імунної відповіді не тільки *in vitro*, але й *in vivo* [1, 4, 5].

Роль мРНК в якості лікувальних мішеней при вірусних інфекціях і злоякісних новоутвореннях на теперішній час піддається інтенсивному аналізу і є предметом пильної наукової уваги. В останні роки вивчення ролі мРНК набуло справді революційного значення, враховуючи провідну роль генного регулювання в процесах неогенезу й захисту систем від метапластичного впливу. Малі РНК регулюють сигнальну трансдукцію через Toll-подібні рецептори клітин вродженого імунітету, формують специфічну цитокинову відповідь, підтримують процеси росту і розвитку імунітетів. Крім того, мРНК регулюють центральні ланки адаптивної імунної відповіді, зокрема процес презентації антигену й передачі сигнальної відповіді Т-лімфоцитів; посилюють активність фактора некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ), та взаємодію інтерферонів.

Встановлено альтернативні зміни експресії мРНК при хронічних запальних процесах, що підтверджує їх участь в імунологічних реакціях елімінації збудників. Більше того, мРНК беруть участь у процесах противірусного захисту, що визначає їх роль у прогнозі захворювання і реалізації неопластичного потенціалу вірусної інфекції [4, 5].

Тому особливої актуальності набуває визначення імунологічного статусу організму з урахуванням експресії мРНК, а також взаємовплив рівнів інтерферону, інтерлейкінів і ФНП- $\alpha$  з урахуванням рівня мРНК. Крім того, надзвичайну актуальність має оцінка дії імуноактивних

факторів з урахуванням давності патологічного процесу та неефективності проведених курсів терапії.

Мета дослідження – вивчення імунологічних показників, у тому числі мРНК шийки матки, в пацієток з наявністю персистуючої папіломавірусної інфекції, на підставі яких можлива подальша розробка лікувальних заходів, спрямованих на елімінацію цього вірусу.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було обстежено 35 пацієток з наявністю ВПЛ і 42 пацієтки, в яких ВПЛ не було виявлено. Пацієтки з наявністю ВПЛ склали основну групу дослідження, пацієтки без папіломавірусного інфікування склали контрольну групу.

Пацієтки основної групи були розподілені на 3 клінічні підгрупи залежно від давності процесу. У 12 пацієток (34,2%) ВПЛ виявлено вперше (ІА група), у 16 (45,7%) був виявлений від одного до трьох років тому, лікування не проводилося (ІВ група); і в 7 (20,0%) пацієток вірус виявлений також 1-3 роки тому, але ці пацієтки отримували імуномодулюючу терапію пренабексом,  $\alpha$ -інтерфероном, проте елімінації вірусу в них не відбулося (ІС група).

Серед пацієток основної групи диспластичні зміни епітелію шийки матки мали: ІА група – дисплазія І ступеня в 5 (41,6%) пацієток, ІІ ступеня в 3 (25,0%), ектопія шийки матки в 4 (33,3%) пацієток; ІВ група – дисплазія І ступеня в 7 (43,7%) пацієток, ІІ ступеня в 6 (37,5%), ектопія шийки матки в 3 (18,7%) пацієток; ІС група – дисплазія І ступеня в 4 (57,1%) пацієток, ІІ ступеня в 2 (28,6%), ектопія шийки матки в 1 (14,2%) пацієтки.

У контрольній групі диспластичні зміни шийки матки серед пацієток розподілилися таким чином: дисплазія І ступеня в 17 (40,5%) пацієток, ІІ ступеня в 5 (11,9%), ектопія шийки матки в 10 (23,8%) пацієток.

Пацієтки основної групи мали в анамнезі хронічні запальні захворювання малого таза: ІА група – 5 (41,6%) пацієток, ІВ група – 7 (43,7%) досліджуваних і ІС група – 3 (42,8%) пацієтки. Серед пацієток контрольної групи на хронічне запалення органів малого таза страждали 19 (45,2%) пацієток.

Паритет: одні пологи в анамнезі мали 7 пацієток (58,3%) ІА групи, 5 (31,2%) ІВ групи, та 2 (28,5%) пацієтки ІС групи. Двоє пологів серед пацієток основної групи мали тільки 1 (8,3%) пацієтка ІА групи та 1 (14,2%) ІС групи. У контрольній групі одні пологи мали 24 пацієтки

(57,1%), двоє пологів 4 пацієнтки (9,5%), не мали пологів в анамнезі 14 (33,3%).

Привертає увагу досить високий відсоток первинного безпліддя серед пацієток основної групи – діагноз встановлено в 4 (33,3%) пацієток ІА групи, 5 (31,2%) ІВ групи, 3 (42,8%) ІС групи. У контрольній групі діагноз первинне безпліддя мали лише 5 (11,9%) пацієток.

Всім пацієткам основних та контрольної групи проводилось дослідження на наявність ВПЛ Digene-тест, методом «гібридного захоплення» з визначенням ДНК-типів високого онкогенного ризику 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68 типи та вірусного навантаження – кількість копій в розрахунку на 100 000 епітеліальних клітин, Lg копій на зразок.

Імунологічні методи дослідження включали імунограму з визначенням рівня цитокінів (інтерлейкіни (ІЛ – 1,6,8,10), фактора некрозу пухлин (ФНП-α) та сироваткового інтерферону (ІФН)) за допомогою методу ІФА. Методом гібридизації (нозерн-блот) визначали рівень мРНК *miR-25* у клітинах епітелію жінок груп дослідження.

Статистичний аналіз виконаний з використанням частотного аналізу і непараметричних

методів: для порівняння кількісних показників критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні; для порівняння даних до і після лікування – парний критерій Стьюдента. Відмінності вважали значущими при ймовірності нульової гіпотези менше 5% ( $p < 0,05$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

За результатами дослідження імунологічних показників жінок основної та контрольної груп отримані результати достовірного зниження показників імунологічного профілю, що свідчить про стан відносної імуносупресії в жінок з персистенцією папіломавірусної інфекції. Рівень циркулюючих імунних комплексів, сироваткового ІФН представлені в таблиці 1.

З даних таблиці 1 видно, що показники імунітету в пацієток основної групи значно знижені порівняно з контрольною групою. Отримані дані свідчать про формування вираженої імунологічної недостатності й неадекватності імунної відповіді при ВПЛ інфекції. Цікавим залишається той факт, що такі порушення імунітету патогномонічні для всієї групи з ВПЛ інфікуванням порівняно з контрольною групою.

*Таблиця 1*

**Показники рівня цитокінів, ФНП-α, сироваткового ІФН у пацієток досліджуваних груп (M±m)**

Групи Показники	Контрольна група II	Основна група		
		IA	IB	IC
ІЛ-1, пг/мл	4,5±1,2	3,3±2,3	2,5±1,2*	1,2±0,5**
ІЛ-6, пг/мл	6,4±2,4	4,3±1,5*	3,3±2,2*	1,2±2,2*
ІЛ-8, пг/мл	55,4±5,3	43,0±2,5*	42,2±1,8*	32,0±2,6**
ІЛ-10, пг/мл	7,2±2,7	6,2±2,5	6,3±1,2	5,4±2,2*
ФНП-α, пг/мл	5,4±1,8	8,2±2,5*	8,6±2,2*	1,2±2,3**
Сироватковий ІФН, МО/мл	6,4±2,4	2,6±2,5*	3,7±1,2*	1,4±1,5**

Примітки: \* – різниця показників основної групи статистично вірогідна порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), \*\* – різниця показників групи ІС статистично вірогідна порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Найбільш значущу різницю з контрольною групою мають показники рівній ІЛ-1 (73,6%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-8 (81,3%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-10 (25,0%,  $p < 0,05$ ), ФНП-α (77,8%,  $p < 0,05$ ) та сироваткового ІФН (78,2%,  $p < 0,05$ ) у жінок підгрупи ІС, в яких в анамнезі були курси імуномодельюючих препаратів, інтерферону, але терапія не мала резуль-

татом елімінацію ВПЛ. Установлена також статистично значуща різниця між даними контрольної групи та підгрупи ІА ІЛ-6 (32,8%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-8 (22,4,  $p < 0,05$ ). Різниця даних контрольної групи та підгрупи ІВ: ІЛ-1 (45,5%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-6 (48,5%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-8 (24,2%,  $p < 0,05$ ).

Сироватковий ІФН також був зниженим у всіх трьох підгрупах порівняно з контрольною (різниця у відсотках,  $p < 0,05$ ): ІА 59,4%,  $p < 0,05$ , ІВ 42,2%,  $p < 0,05$ , ІС на 78,2%,  $p < 0,05$ .

Рівень імунного напруження виявився значно нижчим у групі пацієток з тривалим перебігом носійства ВПЛ, а також відсутністю ефективності від лікування. Можна припустити, що в цьому випадку курси препаратів повинні бути тривалішими або поєднуватися з хірургічним лікуванням дисплазії задля зменшення вірусного навантаження.

ФНП- $\alpha$ , навпаки, був підвищений: різниця між показниками контрольної та підгрупами ІА (34,2%,  $p < 0,05$ ), ІВ (22,2%,  $p < 0,05$ ). Зміни ФНП- $\alpha$

в бік підвищення можуть бути показником можливого збільшення неопластичного потенціалу «малих» форм уражень епітелію шийки матки в цього контингенту пацієток, та, відповідно, процесів місцевого опору цій інфекції. У групі ІС, навпаки, спостерігалось значне зниження ФНП- $\alpha$  (77,8%,  $p < 0,05$ ), що є свідченням виснаження процесів тканинного опору неопластичній дії вірусу, та відсутність позитивної реакції на імуномодельуючу терапію.

Рівень експресії мРНК був приблизно однаковим у групах ІА, ІВ порівняно з контрольною групою та достовірно зниженим при порівнянні з групою ІС. Дані медіальних значень та діапазону експресії мРНК представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Рівень експресії мРНК (mir 25) у пацієток досліджуваних груп

Групи	Медіана	Діапазон значень	Зміни по відношенню до контрольної групи	Достовірність по відношенню до контрольної групи, р
Контрольна група ІІ	26,7	13,9-44,2		
Основна група ІА	29,9	14,7-76,5	+1,2	>0,05
ІВ	28,6	17,9-83,4	+1,4	>0,05
ІС	32,2	19,5-107,3	+3,1	<0,05

Що стосується мРНК (mir 25), то достовірних відмінностей у ІА і ІВ підгрупах порівняно з контрольною групою нами відзначено не було, однак спостерігалась тенденція до збільшення експресії мРНК у цих підгрупах порівняно з контрольною. У ІС підгрупі відзначено достовірне збільшення мРНК (mir 25) порівняно з контрольною (5,5,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, рівень експресії мРНК також може використовуватись як фактор прогнозу перебігу захворювання або ефективності тих чи інших препаратів, особливо в поєднанні з показниками напруження гуморального імунітету.

Проведені дослідження показали, що в пацієток з персистуючою папіломавірусною інфекцією протягом періоду від одного року до трьох років і пацієтками після проведеного лікування, що не мало ефекту (ІС підгрупа), показники імунної відповіді значно знижені порівняно зі здоровими пацієтками.

Цей контингент жінок може бути контингентом ризику розвитку неоплазій не тільки шийки матки, а й інших органів з наявністю

плаского епітелію, тропністю до якого володіє ВПЛ. Однак персистенція інфекції в цій підгрупі, ймовірно, пояснюється іншими механізмами, про що свідчать знижені показники гуморального імунітету одночасно зі збільшенням експресії мРНК (mir 25), що, безумовно, вимагає подальшого вивчення проблеми.

#### ВИСНОВКИ

1. Персистування папіломавірусної інфекції можливе в умовах дефіциту рівня цитокінів порівняно з нормою здорових жінок: ІЛ-1 (45,5%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-6 (48,5%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-8 (24,2%,  $p < 0,05$ ), підвищеного рівня ФНП- $\alpha$  (37,3%,  $p < 0,05$ ) та зниженого рівня сироваткового ІФН до 78,2%. Відсутність ефекту елімінації ВПЛ спостерігається при зниженні показників від норми: ІЛ-1 (73,6%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-8 (81,3%,  $p < 0,05$ ), ІЛ-10 (25,0%,  $p < 0,05$ ), ФНП- $\alpha$  (77,8%,  $p < 0,05$ ). У той же час рівень експресії мРНК збільшується на 5,5 ( $p < 0,05$ ) від медіальних показників контрольної групи.

2. Визначення цитокінового профілю, ФНП- $\alpha$ , рівня сироваткового інтерферону одночасно з

рівнем експресії мРНК (mir-25) може стати фактором прогнозу перебігу захворювань, асоційованих з ВПЛ, зокрема «малих» форм уражень шийки матки, а також прогнозу ефективності медика-

ментозної терапії папіломавірусної інфекції, та вибору найбільш дієвих засобів імунотропного лікування.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Залесский В.Н. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении хронических неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи: монография / В.Н. Залесский, Н.В. Великая, С.Т. Омельчук – Винница: Нова книга, 2014. – 736 с.
2. Малые некодирующие рнк как перспективные биомаркеры: биогенез и терапевтические стратегии / В.В. Тигунцев, С.А. Иванова, В.Ю. Серебров,

- М.Б. Бухарева // Бюлл. Сибир. медицины. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 112-126.
3. Ковальчук Л.В. Иммунология: практикум: учеб. пособие / Л.В. Ковальчук.– КГМА, 2010. – 176 с.
4. Caiazza C. The roles of mir-25 and its targeted genes in development of human cancer / C. Caiazza, M. Mallardo // *Microna*. – 2016. – Vol. 5, N 2. – P. 113-119.
5. Frixa T. Oncogenetic Micro-RNAs: key-players in malignant transformation / T. Frixa, S. Donzellis, G. Blandino // *Cancers (Basel)*. – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 2466-85.

### REFERENCES

1. Zalessky VN, Velikaya NV, Omelchuk ST. [Anti-inflammatory nutrition in the prevention and treatment of chronic non-infectious (including neoplastic) diseases of man. Molecular defense mechanisms of bioactive food components: monograph]. Vinnitsa, Nova kniga, 2014;736. Russian.
2. Tiguntsev VV, Ivanova SA, Serebrov VYu, Bukhareva MB. [Small noncoding RNAs as promising biomarkers: biogenesis and therapeutic strategies]. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2016;15(2):112-26. Russian.

3. Kovalchuk LV, et al. [Immunology: a workshop]. Textbook, KGMA. 2010;176. Russian.
4. Caiazza C, Mallardo M. The roles of mir-25 and its targeted genes in development of human cancer. *Microna*. 2016;5(2):113-9.
5. Frixa T, Donzellis S, Blandino G. Oncogenetic Micro-RNAs: key-players in malignant transformation. *Cancers (Basel)* 2015;7(4):2466-85.



УДК 616.24-002.5:616.441:612.017:577.112

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 1\).127247](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127247)

**S.L. Matvyeyeva,  
O.S. Shevchenko**

### CYTOKINE PROFILE AND EFFICACY OF CHEMOTHERAPY DEPENDING ON THYROID STATE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

*Kharkiv National Medical University  
Department of phthysiology and pulmonology  
Nauki av.,4, Kharkov, 61022, Ukraine  
Харківський національний медичний університет  
кафедра фтизіатрії та пульмонології  
пр. Науки, 4, Харків, 61022, Україна  
e-mail: Kjara.clair@gmail.com*

**Key words:** *pulmonary tuberculosis, thyroid, immunity, cytokines*

**Ключові слова:** *туберкульоз легенів, щитоподібна залоза, імунітет, цитокіни*