

УДК 618.177.578.872.1:615.371

## М.Н. Шалько, К.В. Серeda

# Ефективність вакцинації в лікуванні ранніх уражень шийки матки у жінок із неплідністю

Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 2(171): 51-56; doi: 10.15574/HW.2024.171.51

**For citation:** Shalko MN, Sereda KV. (2024). Effectiveness of vaccination in the treatment of early lesions of the cervix in women with infertility. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(171): 51-56; doi: 10.15574/HW.2024.171.51.

Неплідність є поширеною патологією, що має не лише медичні, але й потужні соціальні та економічні наслідки.

**Мета** — дослідити вплив вакцинації проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) на показники локального цервікального імунітету в жінок із неплідністю.**Матеріали та методи.** Обстежено 133 пацієнтки з неплідністю, у яких у процесі первинного обстеження виявлено аномальний цитологічний медичний висновок та ДНК одного або більше штамів ВПЛ. Із них відзначено 28 жінок із неплідністю ендокринного походження (група I), 52 — трубно-перитонеального походження (група II), 53 пацієнтки із чоловічим чинником неплідності (група III). Після лікування (елімінація збудників та ексцизія ураженого епітелію) пацієнток поділено на підгрупи А та В. До підгрупи ІА залучено 13 пацієнток, ІВ — 13, ІІА — 28, ІІВ — 24, ІІІА — 27, ІІІВ — 26 пацієнток. Пацієнткам підгруп А запропоновано вакцинацію двокомпонентною вакциною проти ВПЛ, пацієнткам підгруп В — лише традиційну терапію. Група контролю становили 37 здорових жінок із нормальним цитологічним медичним висновком. Оцінено концентрацію інтерлейкіна-8 (ІЛ-8), ІЛ-6, лактоферину (ЛФ) та секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (СІЛП) до початку лікування, через 3 та 6 місяців після лікування.**Результати.** У всіх пацієнток із неплідністю та ранніми цервікальними ураженнями (РЦУ) виявлено втричі підвищену концентрацію ІЛ-8, ІЛ-6, а також СІЛП та ЛФ, що має прямий вплив на розлади фертильності. На тлі традиційної терапії у всіх пацієнток через 6 місяців відзначено зниження ІЛ-6, а в пацієнток із непліддіям ендокринного походження — концентрацію ЛФ. За допомогою додаткового проведення вакцинації досягнуто протягом 6 місяців зниження цервікального вмісту всіх запальних маркерів, що має значення для подальшого відновлення репродуктивної функції.**Висновки.** У пацієнток із РЦУ на тлі неплідності виявлено підвищений цервікальний вміст прозапальних маркерів — ІЛ-6, ІЛ-8, СІЛП та ЛФ, які мають значення в патогенезі порушень репродуктивної функції. На тлі протизапальної терапії та хірургічного лікування протягом 6 місяців відзначено незначне зниження цервікальної концентрації ІЛ-8 та СІЛП. Завдяки вакцинації двокомпонентною вакциною проти ВПЛ у комплексі з протизапальною терапією та хірургічним лікуванням у жінок із РЦУ та неплідністю досягнуто нормалізації концентрації прозапальних маркерів у цервікальному слизі.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** неплідність, ранні цервікальні ураження, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази, лактоферин, вакцинація, вірус папіломи людини.

## Effectiveness of vaccination in the treatment of early lesions of the cervix in women with infertility

**M.N. Shalko, K.V. Sereda**

Kyiv City Center of Perinatal and Reproductive Care, Ukraine

Infertility is a common pathology that has not only medical, but powerful social and economic consequences.

The aim of the study — to investigate the impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on indicators of local cervical immunity in women with infertility.

**Materials and methods.** 133 patients with infertility were examined, in whom abnormal cytological findings and DNA of one or more HPV strains were detected during the initial examination. Among them, 28 women had infertility of endocrine origin (the Group I), 52 women had tubo-peritoneal origin (the Group II) and 53 patients had male factors of infertility (the Group III). After treatment, which included the elimination of pathogens and excision of the affected epithelium, the patients were divided into subgroups A and B. Subgroup IA included 13 patients, subgroup IV included 13 patients, IIA included 28 patients, IIV included 24 patients, IIIA included 27 patients, IIIB included 26 patients. Patients of subgroup A were offered vaccination with a 2-component vaccine against HPV, patients of subgroup B were limited to traditional therapy. In the control group were 37 healthy women with normal cytological results. The concentration of interleukin 8 (IL-8), IL-6, lactoferrin (L) and secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) was assessed before the start of treatment, 3 and 6 months after treatment.**Results.** In all patients with infertility and early cervical lesions (ECL), a three-fold increased concentration of IL-8, IL-6, as well as SLPI and L, which has a direct impact on fertility disorders, was found. Against the background of traditional therapy, a decrease in IL-6 was found in all patients after 6 months, and in patients with infertility of endocrine origin was found in the concentration of L. Additional vaccination allows to achieve a decrease in the cervical content of all inflammatory markers within 6 months, which is important for the further restoration of reproductive function.**Conclusions.** Increased cervical content of pro-inflammatory markers: IL-6, IL-8, SLPI and L, which are important in the pathogenesis of reproductive function disorders, were found in patients with ECL against the background of infertility. Against the background of anti-inflammatory therapy and surgical treatment for 6 months, there is a slight decrease in the cervical concentration of IL-8 and SLPI. Vaccination with a bivalent vaccine against HPV in combination with anti-inflammatory therapy and surgical treatment in women with ECL and infertility led to the normalization of the concentration of pro-inflammatory markers in cervical mucus.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the women was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** infertility, early cervical lesions, interleukin-6, interleukin-8, secretory inhibitor of leukocyte proteinase, lactoferrin, vaccination, human papilloma virus.

Неплідність — ненастання вагітності в парі протягом 12 місяців активного статевого життя, що уражує близько 10% пар у світі [1]. Причинами неплідності можуть бути особливості жіночого або чоловічого організму та поєднання цих особливостей. Неплідність у 57,5% має первинний характер (вагітностей ніколи не було), а в 42,5% — вторинний (є вказівка на вагітність у минулому незалежно від її наслідку).

Жіночі чинники неплідності включають синдром полікістозних яєчників і запальні захворювання органів малого таза, що спричиняють порушення прохідності маткових труб. Цікаво, що неплідність у парах, одружених менше 5 років, переважно асоціюється з овуляторною дисфункцією, а в парах, одружених понад 5 років, — трубно-перитонеального походження. У 20–30% випадків причини неплідності не з'ясовані, серед потенціальних етіологічних чинників у таких випадках — невідповідність овуляції вікна фертильності ендометрія, а також інші молекулярні особливості регуляції функції репродуктивної системи. Слід також враховувати особливе значення кислотності вагінального вмісту та характеристики цервікального слизу, як двох середовищ, що підтримують фертильність сперми. Так, оптимальним рН вагінального вмісту є значення 7,0–8,5, а редукцію життєздатності сперматозоїдів спостерігають при його значенні <6,0 [15].

Ранні цервікальні ураження (РЦУ) є поширеною патологією репродуктивного віку, зокрема, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (СІН) I–III ступеня, а також неінвазивна стадія раку шийки матки. Частота РЦУ в країнах Європи сягає 6–7%, у країнах Африки — 12–13%, Латинської Америки — 16% [9,20]. Понад 95% усіх випадків РЦУ є патогенетично асоційованими з вірусом папіломи людини (ВПЛ) [19]. РЦУ можна розглядати як інтегральний наслідок порушеної взаємодії гормональної та імунної регуляції, також в їхньому розвитку відіграють роль розлади біоценозу піхви. Саме гормональні та імунні розлади, запальні захворювання статевих органів є провідними причинами неплідності. Онкогенна дія ВПЛ базується на його здатності включатися в геном клітини цервікального епітелію, впливаючи на цикл поділу клітин, водночас уникаючи системної імунної відповіді [10]. Зміни локального імунітету, властиві ураженню ВПЛ, полягають, зокрема, у зростанні вмісту прозапальних

інтерлейкінів (ІЛ). Враховуючи визнану роль запального процесу в якості невірусного чинника канцерогенезу, не дивно, що вміст ІЛ прозапальної дії зростає на тлі РЦУ та цервікального раку. Так, S. Naik та співавт. показують, що в клітинах біопатів цервікального епітелію з передраковими та злоякісними змінами експресія ІЛ-6 зростає [12].

Натомість порушення фертильності також супроводжується порушенням цитокинового балансу. Так, A. Singth та співавт. показують, що зростання вмісту прозапального ІЛ-8 у перитонеальній рідині жінок з ендометріозом корелює з неплідністю [17].

Сучасний погляд на лікування РЦУ передбачає усунення запальної реакції, хірургічне видалення ураженої ділянки та вакцинацію проти ВПЛ. J. Raavonen та співавт. ще у 2009 р. зазначили, що масова вакцинація підлітків до початку статевого життя має високу ефективність стосовно інфікування вірусом, а от вакцинація вже на тлі інфекції, що персистує, не має доказів щодо активності вірусного процесу [13].

У 2001 р. імунологічними дослідженнями встановлено, що вакцинація є більш імуногенною на системному рівні, ніж сама взаємодія з ВПЛ [4]. Вакцинація проти ВПЛ забезпечує ефективний захист від інфікування новими штамми та реінфікування попередніми [8]. Іншою площиною є здатність вакцинації, виконаної як до інфікування ВПЛ, так і на тлі інфекційного процесу, попереджати розвиток РЦУ та цервікального раку. Деякі обсерваційні дослідження вказують на зниження до 80% рецидиву тяжкої СІН після виконаної конізації на тлі одночасно проведеної вакцинації [3], інші публікації такого не підтверджують [14].

Механізм протективної дії вакцинації полягає у формуванні стійкої циркуляції антитіл до ВПЛ. ВПЛ уражує сквамозний епітелій, тому для проникнення його частинок до базальної мембрани обов'язково супроводжується мікротравмою та активацією неспецифічної запальної відповіді, а необхідним чинником патогенезу для цього є білок вірусу L1. Антитіла до цього білка, що утворюються після активації системної імунної відповіді, попереджують як проникнення вірусу до базальної мембрани, тобто персистенцію вірусу в епітелії, так і пов'язану з цим запальну реакцію [18].

**Мета** — дослідити вплив вакцинації проти ВПЛ на показники локального цервікального імунітету в жінок із неплідністю.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 133 пацієнтки, які звернулися до Київського міського центру репродуктивної медицини з причини ненастання вагітності протягом року та більше та у яких у процесі первинного обстеження виявлено цитологічний медичний висновок ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance – атипіві сквамозні клітини невизначеного значення), LISL (low-grade squamous intraepithelial lesions – низького ступеня інтраепітеліальне сквамозне ураження) або HISL (high-grade squamous intraepithelial lesions – тяжкого ступеня інтраепітеліальне сквамозне ураження) та ДНК одного або більше штамів ВПЛ.

Пацієнток поділено на групи: група I – 28 жінок із неплідністю ендокринного походження; група II – 52 пацієнтки із неплідністю трубно-оваріального походження; група III – 53 пацієнтки з чоловічими чинниками неплідності у шлюбі.

Групу контролю (ГК) становили 37 жінок із непорушеною репродуктивною функцією та з нормальним результатом рідинного цитологічного дослідження цервікального епітелію.

Випадки цервікального раку в дослідженні не враховано.

Після проведеного лікування (елімінація інфекційних збудників та ексцизійний метод лікування) пацієнткам запропоновано щеплення двокомпонентною вакциною проти онкогенних штамів ВПЛ. За цією ознакою пацієнток поділено на підгрупи: підгрупи А – лише традиційне лікування, підгрупи В – традиційне лікування з вакцинацією. До підгрупи ІА залучено 13 пацієнток, ІВ – 13, ІА – 28, ІВ – 24, ІІА – 27, ІІВ – 26 жінок.

У всіх пацієнток методом імуноферментного аналізу оцінено концентрацію прозапальних маркерів – ІЛ-8, ІЛ-6, лактоферину (ЛФ) та секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (СІЛП) до початку лікування, через 3 та 6 місяців після лікування.

Для статистичного оцінювання отриманих результатів використано Т-критерій Вілкоксона, обчислене значення Т порівняно з табличним для цієї кількості спостережень, за  $p < 0,05$  відмінності прийнято вірогідними.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі устано-

ви. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

## Результати дослідження та їх обговорення

Стан цервікального епітелію є інтегральним показником здоров'я організму, оскільки на нього впливають і гормональна регуляція, і стан імунного балансу, і протиінфекційна стійкість організму.

На етапі залучення до дослідження показники імунного балансу жінок із РЦУ мали вірогідні відмінності від таких у групі здорових жінок. Зокрема, ІЛ-8 – потужний чинник цервікального імунітету. Підвищення вмісту ІЛ-8 у відповідь на активацію запальної реакції сприяє стимуляції його рецепторів, що приводить до клітинної проліферації, міграції, інвазії та ангиогенезу, тобто є складовою процесу канцерогенезу [11].

Пацієнтки з РЦУ та різним походженням неплідності до лікування мали підвищений вміст ІЛ-8 у цервікальному слизі (табл. 1). У фізіологічних умовах клітини цервікального епітелію продукують ІЛ-8, його роль є значною в дозріванні шийки матки в процесі вагітності як при передчасних, так і при своєчасних пологах. У всіх пацієнток із РЦУ та непліддям були підвищені концентрації ІЛ-8, що можна пояснити саме запальною реакцією у відповідь на інфікування ВПЛ. М. Јенабі та співавт. зазначають, що зростання цервікальної концентрації ІЛ-8 супроводжується більшою частотою втрат у циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [6].

Аналогічну закономірність має концентрація іншого запального цитокіну – ІЛ-6 у цервікальному слизі (табл. 1). На відміну від ІЛ-8, він має переважно системне походження, більш потужний вплив на інших учасників системної запальної реакції. Зокрема, за неплідності показано прогностичне значення вмісту ІЛ-6 у фолікулярній рідині щодо успішності циклів ДРТ [5]. ІЛ-6 на тлі РЦУ має втричі вищу концентрацію в цервікальному слизі незалежно від походження непліддя, що є водночас і наслідком інфекційного процесу, і патогенетичним чинником активності цервікальної трансформації, і складовою складного механізму порушення фертильності [20].

Ще одним маркером запального процесу є СІЛП, що має специфічний вплив на реалізацію імунної реакції. Секреція інгібітора значно активується в процесі запалення, особливо на поверхнях слизових оболонок, слизової цервікального каналу зокрема (табл. 1).

Таблиця 1

## Вміст запальних маркерів у цервікальному слизі обстежених пацієнток до лікування

Група		ІЛ-8, pg/ml	ІЛ-6, pg/ml	СІЛП, pg/ml	ЛФ, ng/ml
I (n=28)	підгрупа IA (n=15)	602,3±64,07*	335,8±29,12*	328,8±24,5*	18,8±2,34*
	підгрупа IB (n=13)	518,3±49,29*	397,3±28,23*	359,8±55,11*	21,3±2,19*
II (n=52)	підгрупа II A (n=28)	738,9±47,27*	289,3±45,33*	314,81±24,26*	28,6±4,32*
	підгрупа II B (n=24)	687,7±66,11*	299,0±49,25*	368,9±36,23*	16,6±8,23*
III (n=53)	підгрупа III A (n=27)	769,2±34,82*	316,8±79,33*	324,1±49,23*	24,3±5,93*
	підгрупа III B (n=26)	898,8±86,43*	345,3±82,36*	327,8±48,59*	13,6±6,34*
ГК (n=37)		289,4±19,0,7	134,6±19,02	144,8±10,17	3,5±5,16

Примітка: \* — відмінність із ГК є вірогідною,  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

## Динаміка вмісту запальних маркерів у цервікальному слизі обстежених пацієнток після лікування

Група		ІЛ-8, pg/ml		ІЛ-6, pg/ml		СІЛП, pg/ml		ЛФ, ng/ml	
		через 3 міс	через 6 міс	через 3 міс	через 6 міс	через 3 міс	через 6 міс	через 3 міс	через 6 міс
I (n=28)	підгрупа IA (n=15)	493,5±34,12	434,7±23,91*	238,4±19,24	134,9±13,34*	228,7±12,43	211,4±13,65*	19,2±3,45	5,1±2,53*
	підгрупа IB (n=13)	413,9±32,19	213,4±34,21*#	267,3±18,16	124,6±21,14*	258,8±25,23	121,3±4,91*#	20,7±3,94	4,3±4,91*
II (n=52)	підгрупа II A (n=28)	589,4±17,23	476,9±18,92*	296,7±35,14	136,8±11,27*	231,48±14,16	247,6±17,89*	23,5±8,19	22,6±7,11* <sup>В</sup>
	підгрупа II B (n=24)	487,7±66,11	223,6±21,19*#	278,9±19,15	143,9±35,34*	236,8±26,13	122,3±9,19*#	19,8±4,12	4,1±1,12*#
III (n=53)	підгрупа III A (n=27)	499,6±24,18	399,1±24,28*	219,7±26,13	139,8±18,67*	232,4±14,92	239,9±14,28*	24,3±5,93	23,6±4,12*
	підгрупа III B (n=26)	388,4±36,13	256,4±13,38*#	245,8±22,18	156,8±23,49*	232,7±12,85	125,6±9,81*#	13,6±6,34	3,6±9,81*#
ГК (n=37)		289,4±19,0,7	289,4±19,0,7	134,6±19,02	144,8±10,17	3,5±5,16	134,6±19,02	144,8±10,17	3,5±5,16

Примітки: \* — відмінність у межах групи є вірогідною,  $p < 0,05$ ; # — відмінність у динаміці є вірогідною,  $p < 0,05$ .

Інгібітор має властивість посилювати цервікальну антиспермальну реакцію.

I. Madendag та співавт. порівняли вміст СІЛП у слизі цервікального каналу 50 жінок із порушеною репродуктивною функцією та 50 здорових жінок. У перших цервікальна концентрація фактора була вірогідно вищою за показник здорових жінок [11,14]. T. Samejima та співавт. показали, що чинник відіграє роль у процесі ремодельовання шийки матки в пологах, передчасних зокрема, завдяки чіткій кореляції з вмістом прозапальних цитокінів, та ефективно пригнічується екзогенним прогестероном [20]. Тобто СІЛП може мати самостійне значення як чинник порушеної здатності до реалізації репродуктивної функції.

Лактоферин — білок, що зв'язує залізо, належить до маркерів запального процесу, його зростання водночас зі збільшенням вмісту ІЛ-6 у цервікальному слизі спостерігають у жінок із первинною неплідністю невідомого походження, при цьому саме ЛФ відводять роль у патогенезі цервікальних імунних розладів [16]. Його збільшений вміст до початку лікування виявлено у всіх пацієнток із неплідністю та РЦУ порівняно зі здоровими жінками (табл. 1).

Отже, до лікування всі пацієнтки з РЦУ та неплідністю мали підвищену активність запальних маркерів у цервікальному каналі, у тому числі тих, що беруть участь у порушенні фертильності.

Після курсу антибактеріальної та протизапальної терапії, хірургічного лікування (за необ-

хідності) пацієнток поділено залежно від виконання вакцинації проти ВПЛ та досліджено в них динаміку запальних маркерів через 3 та 6 місяців після завершення основного лікування (табл. 2).

У результаті проведеного протизапального курсу та хірургічної деструкції ураженого епітелію вже через 3 місяці відзначено тенденцію до зниження вмісту прозапального ІЛ-8 в усіх групах неплідності. Натомість через 6 місяців після курсу протизапальної терапії в пацієнток, які додатково отримали вакцинацію від ВПЛ, виявлено більш істотне зниження концентрації чинника, ніж у підгрупі традиційного лікування. Саме в підгрупах із вакцинацією динаміка зниження ІЛ-8 у цервікальному слизі є статистично вірогідною незалежно від причини неплідності. Основним джерелом продукції ІЛ-8 є клітини циліндричного епітелію, тому усунення вогнища запалення на поверхні сквамозного епітелію формує більш сприятливі обставини для реалізації репродуктивної функції, у тому числі для підвищення ефективності ДРТ.

На відміну від ІЛ-8, ІЛ-6 має більш системну стимуляцію секреції. Зростання ІЛ-6 у цервікальному слизі виявлено в усіх пацієнток із РЦУ та непліддям. На тлі проведеного лікування у всіх пацієнток відзначено зниження концентрації показника, через 6 місяців він став відповідним показнику групи здорових жінок (табл. 2). Отже, усунення вогнища ураження цервікального епітелію дає змогу на тривалий час усунути системний характер запальної



реакції, але цього недостатньо для зменшення локальної запальної реакції.

Через 3 місяці після завершення лікування в усіх пацієнок виявлено зниження концентрації СІЛП у цервікальному слизі, що є проявом реакції імунної системи на запальну реакцію та водночас патогенетичним чинником порушення репродуктивної функції (табл. 2). Натомість лише на тлі вакцинації проти ВПЛ у пацієнок із непліддям через 6 місяців від завершення протизапальної терапії відзначено нормалізацію концентрації показника до значення здорових вагітних. Попри патогенетично спрямовану дію, курс протизапальної терапії не дає змоги повноцінно пригнічувати запальну реакцію цервікального слизу на тлі РЦУ, що може бути пов'язано з персистенцією ВПЛ-інфекції.

Аналогічну закономірність встановлено і для ЛФ — чинника неплідності, підвищення секретії якого безпосередньо пов'язане із запальною реакцією, його виявлено в пацієнок із РЦУ та порушенням фертильності різного генезу.

На тлі протизапальної терапії відзначено незначне зниження вмісту ЛФ, вміст якого був підвищеним у всіх жінок із РЦУ, відтак у динаміці саме цього показника встановлено відмінності залежно від походження неплідності. На тлі ви-

конаної вакцинації через 6 місяців після завершення терапії виявлено зниження вмісту ЛФ до показника пацієнок ГК з усіма вивченими чинниками неплідності. У групі непліддя ендокринного походження через 6 місяців від завершення лікування у всіх пацієнок відзначено зниження показника ЛФ, у решті груп такого результату досягнуто лише на тлі вакцинації.

## Висновки

У пацієнок із РЦУ на тлі неплідності виявлено підвищений порівняно зі здоровими жінками цервікальний вміст прозапальних маркерів ІЛ-6, ІЛ-8, СІЛП та ЛФ, які мають значення в патогенезі порушень репродуктивної функції.

На тлі протизапальної терапії та хірургічного лікування протягом 6 місяців відзначено незначне зниження цервікальної концентрації ІЛ-8 та СІЛП, але вірогідне до показника здорових жінок зниження вмісту ІЛ-6.

Завдяки вакцинації двовалентною вакциною проти ВПЛ у комплексі з протизапальною терапією та хірургічним лікуванням у жінок із РЦУ й неплідністю досягнуто нормалізації концентрації прозапальних маркерів у цервікальному слизі.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Amouyal M, Boucekine O, Paulmyer-Lacroix A et al. (2020). No specific adverse pregnancy outcome in singleton pregnancies after assisted reproductive technology (ART) for unexplained infertility. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 49 (1): 101623. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.08.006.
- Deshpande P, Gupta A. (2019). Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility. *J Hum Reprod Sci*. 12(4): 287–293. doi: 10.4103/jhrs.JHRS\_140\_18.
- Ghelardi A, Parazzini F, Martella F et al. (2018). HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 151: 229–234. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.033. PMID:30197061.
- Harro C, Pang Y, Roden R et al. (2001). Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 93: 284–292. doi: 10.1093/jnci/93.4.284. PMID:11181775.
- Incognito G, Di Guardo F, Gulino F et al. (2023). Interleukin-6 as A Useful Predictor of Endometriosis-Associated Infertility: A Systematic Review. *International Journal of Fertility and Sterility*. 17(4): 226–230. doi: 10.22074/ijfs.2023.557683.1329.
- Jenabi M, Khodarahmi P, Tafvizi F et al. (2022). Evaluation of expression CXCL8 chemokine and its relationship with oocyte maturation and embryo quality in the intracytoplasmic sperm injection method. *Mol Biol Rep*. 49: 8413–8427. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07660-2>.
- Jia L, Li F, Shao M et al. (2018). IL-8 is upregulated in cervical cancer tissues and is associated with the proliferation and migration of HeLa cervical cancer cells. *Oncol Lett*. 15(1): 1350–1356. doi: 10.3892/ol.2017.7391.
- Kechagias K, Kalliala I, Bowden S. (2022). Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 378: e070135. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070135>.
- Kurtay S, Ali KY, Hussein A. (2022). Frequency of cervical premalignant lesions in the gynecologic patients of a tertiary hospital in Mogadishu, Somalia. *BMC Women's Health*. 22(11): 501. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02106-0>.
- Lehoux M, D'Abramo C, Archambault J. (2009). Molecular mechanisms of human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Public Health Genomics*. 12(5–6): 268–280. doi: 10.1159/000214918.
- Madendag I, Sahin M, Madendag Y, Sahin E, Karakukcu C. (2020). Evaluation of the levels of secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus of women with unexplained infertility. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 46: 1128–1132. <https://doi.org/10.1111/jog.14299>.
- Naik S, Kumar V, Joshi R et al. (2016). HPV inflammation mediate IL-6 through STAT3 signaling pathway in different

- grades of cervical cancer. *Cancer Res Mol Med.* 3: 103–105.
13. Paavonen J, Naud P, Salmerón J et al. (2009). Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 374: 301–314. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4.
  14. Sand F, Kjaer S, Frederiksen K, Dehlendorff C. (2020). Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer.* 147: 641–647. PMID:31648368.
  15. Sereda K. (2023). Patolohiia tservikalnoho epiteliu u zhinok z riznymy formamy bezplidnosti. *Reproduktyvne zdorov'ia zhinky.* 67: 44–49. [Середа К. (2023). Патологія цервікального епітелію у жінок з різними формами безплідності. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 67: 44–49]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285764>.
  16. Sereda KV. (2023). State of local cervical immunity in women with infertility. *Ukrainian Journal Health of Woman.* 5(168): 28–33. [Середа К. (2023). Стан локального цервікального імунітету в жінок із непліддям. *Український журнал Здоров'я жінки.* 5(168): 28–33]. doi: 10.15574/HW.2023.168.28.
  17. Singh A, Pandey K, Arya S, Ahmad A, Khatoun F. (2020). Role Of Interleukin-8 In Predicting Endometriosis In Patients With Chronic Pelvic Pain & Infertility. *Era J. Med. Res.* 7(2): 1–5. doi: 10.24041/ejmr2020.30.
  18. Stanley M. (2010). HPV — immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer.* 20; 5: 19. doi: 10.1186/1750-9378-5-19.
  19. Sung H, Ferlay J, Siegel R et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 71: 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
  20. Zacharis K, Messini C, Anifandis G. (2018). Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Kaunas).* 27; 54(4): 50. doi: 10.3390/medicina54040050.

**Відомості про авторів:**

**Шалько Мирослава Назарівна** — заст. директора з організаційно-методичної роботи КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини»; доц. каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, просп. В. Івасюка, 16. <https://orcid.org/0000-0002-0302-9699>.

**Середа Катерина Василівна** — лікар-акушер-гінеколог КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Адреса: м. Київ, просп. В. Івасюка, 16. <https://orcid.org/0009-0008-6387-7375>.

Стаття надійшла до редакції 27.12.2023 р.; прийнята до друку 25.03.2024 р.