



# Факторы формирования неопластических процессов в шейке матки

О.И. Артёмова

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; Россия, г. Пенза

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** обзор литературных данных о патогенетических аспектах формирования плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и роль иммунологических механизмов в формировании данной группы заболеваний шейки матки.

**Основные положения.** Рак шейки матки (РШМ) является многоэтапным процессом, которому зачастую предшествуют интраэпителиальные поражения, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Установление причинных и следственных взаимодействий между вирусом и малигнизацией, а также исследование данных эпидемиологии приводит к формированию моделей цервикального канцерогенеза: инфицирование, персистенция, продвижение к предраковой стадии и, наконец, РШМ. Несмотря на понятный и очевидный путь малигнизации, а также наличие в арсенале практикующего врача акушера-гинеколога общедоступных методов диагностики, оценка и прогнозирование дальнейшего развития цервикальных патологий у пациенток активного репродуктивного возраста остаются затруднительными. В целом РШМ можно считать удачной моделью для формирования понимания о стадийности процессов малигнизации, которые будут в первую очередь связаны с воздействием папилломавирусной инфекции и изменением иммунологических аспектов эндо- и экзоцервикса.

**Заключение.** Проведен анализ источников, опубликованных в системах Cochrane Librare, Google Scolare и PubMed. В последние годы оптимизировалось понимание взаимодействия опухоли, связанной с вирусом папилломы человека и с иммунной системой хозяина, поэтому разработка новых подходов, нацеленных на иммунные контрольные точки, вызвали интерес к использованию иммунотерапии при РШМ. РШМ излечим, если обнаружен на ранней стадии. Однако надежные диагностические и прогностические маркеры, относящиеся к физиологической и патологической регуляции РШМ, на данный момент недоступны. Поэтому подход к лечению РШМ остается неизменным в течение нескольких десятилетий, и в настоящее время требуются новые диагностические стратегии, обусловленные взаимодействием иммунной системы и вирусом.

**Ключевые слова:** генотипирование, апоптоз, цервикальная неоплазия, полимеразная реакция, интерлейкин-18, фактор некроза опухоли альфа, вирусная нагрузка.

**Для цитирования:** Артёмова О.И. Факторы формирования неопластических процессов в шейке матки. Доктор.Ру. 2023;22(5):75–80. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-75-80

## Factors in the Formation of Neoplastic Processes in the Cervix

O.I. Artemova

Penza State University; 40 Krasnaya Str., Penza, Russian Federation 440026

## ABSTRACT

**Aim:** Review the literature data on the pathogenetic aspects of the formation of squamous intraepithelial lesions and the role of immunological mechanisms in the formation of this group of cervical diseases.

**Key Points.** Cervical cancer (CC) is a multi-stage process that is often preceded by human papillomavirus (HPV)-associated intraepithelial lesions. The establishment of causal interactions between the virus and malignancy, as well as the study of epidemiological data, leads to the formation of models of cervical carcinogenesis: infection, persistence, progression to the precancerous stage, and finally, cervical cancer. Despite the clear and obvious path of malignancy, as well as the availability of generally available diagnostic methods in the arsenal of a practicing obstetrician-gynecologist, the assessment and prediction of the further development of cervical pathologies in patients of active reproductive age remains difficult. In general, cervical cancer can be considered an excellent model for understanding the staging of malignancy processes, which will be primarily associated with the impact of human papillomavirus infection and changes in the immunological aspects of endo- and exo-cervix.

**Conclusion.** An analysis of sources published in the Cochrane Librare, Google Scolare and PubMed systems was carried out. In recent years, the understanding of human papillomavirus-associated tumor interaction with the host immune system has improved, so the development of new approaches targeting immune checkpoints has sparked interest in the use of immunotherapy in cervical cancer. CC is curable if detected at an early stage. However, reliable diagnostic and prognostic markers related to the physiological and pathological regulation of cervical cancer are currently not available. Therefore, the approach to the treatment of cervical cancer has remained unchanged for several decades, and new diagnostic strategies are currently required, due to the interaction of the immune system and the virus.

**Keywords:** genotyping, apoptosis, cervical neoplasia, polymerase reaction, interleukin-18, tumor necrosis factor alpha, viral load.

**For citation:** Artemova O.I. Factors in the formation of neoplastic processes in the cervix. Doctor.Ru. 2023;22(5):75–80. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-75-80

## ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) является несомненным лидером среди злокачественных новообразований. За последние 5 лет РШМ стремительно молодеет, поражая не только

пациенток репродуктивного возраста, но и ту часть женского населения, которые еще не успели познать радость материнства, несмотря на свой подходящий возраст [1–4]. Однако развитие РШМ — это не моментальный процесс, ему

✉ Артёмова Ольга Игоревна / Artemova, O.I. — E-mail: artyomovaolg@gmail.com



в 98% случаях предшествуют изменения на шейке матки, связанные с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [5–8]. Установление причинно-следственной связи между ВПЧ и РШМ, а также привлечение данных эпидемиологии привело к возникновению новой модели цервикального канцерогенеза: инфицирование, персистирующая инфекция, продвижение к предраковой стадии и, наконец, РШМ [9–12]. Несмотря на понятный и очевидный путь малигнизации, а также наличие в арсенале практикующего врача акушера-гинеколога общедоступных методов диагностики, оценка и прогнозирование дальнейшего развития цервикальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia — CIN) у пациенток активного репродуктивного возраста остается затруднительной [13–16]. В целом, РШМ можно считать прекрасной моделью для формирования понимания о стадийности процессов малигнизации, которые будут в первую очередь связаны с воздействием ВПЧ на эндо- и экзоцервикс [17–19].

**Цель:** обзор данных литературы о патогенетических аспектах формирования плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и роль апоптотических иммунологических механизмов в формировании данной группы заболеваний шейки матки.

В ходе формирования статьи проведен анализ источников, опубликованных в системах Cochrane Librare, Google Scolare и PubMed.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Роль иммунной системы в патогенезе вирусных инфекций доказывается многочисленными исследованиями. При этом значение имеют как общий, так и локальный иммунитет. У женщин с системными иммунными нарушениями отмечается более высокая частота встречаемости ВПЧ-инфекции, а скорость канцерогенеза шейки матки в 10 раз выше по сравнению с показателями общей популяции [1].

Все типы ВПЧ имеют схожую генетическую структуру, и их ДНК содержит две группы генов: ранние — early (E1-7), кодирующие функциональные белки, и поздние — late (L1-2), кодирующие структурные белки оболочки вириона [2].

ВПЧ может существовать в двух стадиях: репродуктивной, которая характеризуется тем, что ДНК ВПЧ находится в клетке в эписомальном (внехромосомном) состоянии, при этом происходит продукция вирусных частиц и сборка вирионов, и непродуктивной, отличающейся тем, что ДНК вируса встраивается в геном эпителиальных клеток, что является первым шагом к их опухолевой трансформации.

В репродуктивной стадии репликация и экспрессия вирусных генов осуществляется внутри клетки, что строго контролируется онкогенами E1 и E2 и синтезируемыми ими белками. В процессе дифференцировки инфицированной клетки образуется малое количество копий, отсутствует виремия, что приводит к незначительному иммунному ответу со стороны макроорганизма. Ввиду отсутствия мутаций в геноме клетки клеточный цикл не останавливается, и инфицированная клетка после окончательной дифференцировки погибает и выводится естественным путем [3, 4]. На настоящий момент регуляторный белок E4 можно считать маркером репродуктивной стадии ВПЧ, поскольку его экспрессия достоверно снижается по мере прогрессирования CIN, а при РШМ E4 не определяется. Вероятно, функция указанного онкопротеина связана с разрушением кератиновых волокон мембраны клетки верхних слоев эпителия и остановкой клеточного цикла в фазе G2, что приводит к высвобождению дочерних вирионов с повторным заражением ВПЧ [5, 6].

Причина перехода репродуктивной стадии в непродуктивную не установлена. Под действием неизвестного триггера происходит разрушение E2, что сопровождается сверхэкспрессией онкогенов, отвечающих за встраивание ДНК ВПЧ в геном клетки [7, 8]. Вирусные белки, индуцируемые генами E6 и E7, являются основными факторами пролиферации, ингибирования апоптоза и развития хронической иммуносупрессии, необходимой для поддержания персистенции вируса и прогрессирования CIN [9, 10]. Ген E6 приводит к истощению клеток Лангерганса [11] и подавляет транскрипционный (регуляторный) фактор 3, что приводит к дефициту экспрессии рецепторов интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) на поверхности клетки [1]. Белок E7 блокирует противовирусный иммунитет по двум путям: во-первых, за счет ингибирования Toll-подобного рецептора, что приводит к нарушению синтеза IFN- $\gamma$ , интерлейкина (IL) -8, IL-1 $\beta$  [1]; во-вторых, посредством разрушения белка p48 и подавления функциональной активности IFN- $\gamma$  [12–14]. Подавление синтеза IFN- $\gamma$  в свою очередь снижает экспрессию HLA-I и эффективность CTL, что способствует ангиогенезу и продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), замыкая порочный круг [15–17].

Дисбаланс биологически активных молекул поддерживается нарушением последовательной активации и функциональной дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Кроме подавления дифференцировки моноцитов в дендритные антигенпрезентирующие клетки, нарушается синтез цитокинов, ответственных за поляризацию наивных CD4+ клеток в фенотип Т-хелперов (Th) 1 типа, что приводит к преобладанию фенотипа Th 2 типа и, как следствие, синтезу противовоспалительных цитокинов [18, 19]. Уточним, что при ранних поражениях шейки матки преобладает Th2-иммунный ответ с синтезом IL-6 и IL-10, при поражениях высокой степени выраженности повышается уровень как Th1-, так и Th2-клеток [20].

Наиболее изученным цитокином, участвующим в поддержании персистенции ВПЧ, является IL-17. Уровень IL-17 в биоптатах значительно увеличивался при неоплазиях, ассоциированных с ВПЧ высокого онкогенного риска, при этом концентрация цитокина повышалась соответственно прогрессии CIN. Биологическое значение IL-17 заключается в индукции миграции нейтрофилов в очаг воспаления, активации нейронных сигналов и стимулировании выработки IgM через NF- $\kappa$ B и Blimp-1 опосредованный ответ [21, 22]. IL-17 также активирует передачу сигналов PI3K/Akt, что сопровождается фосфорилированием субстратов, приводящих к прогрессированию клеточного цикла и ингибированию апоптоза [23].

Функции IL-13 окончательно не установлены. Известно, что IL-13 синтезируется Th и CTL и, возможно, принимает участие в дифференцировке наивных Th в Th2 и подавлении синтеза INF- $\gamma$ . Уровень сывороточного IL-13 у пациенток с ВПЧ-инфекцией был выше, чем у лиц из группы контроля, причем у пациенток с персистирующей инфекцией концентрация IL-13 была в 2 раза больше, чем у женщин с латентной формой ВПЧ [24].

Роль TNF- $\alpha$  в развитии CIN неоднозначна. С одной стороны, TNF- $\alpha$  способствует адгезии гранулоцитов к эндотелию и их миграции в очаг воспаления, усиливает фагоцитоз и продукцию нейтрофилами супероксидных анион-радикалов, повышает экспрессию рецепторов к компонентам системы комплемента. С другой стороны, в условиях инфицирования ВПЧ 16 и 18 типов TNF- $\alpha$  стимулирует пролиферацию пораженных клеток [25]. Столь же неопределенные результаты представлены в современных исследованиях.

Часть исследований демонстрирует повышение концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и цервико-вагинальной жидкости у женщин с неопластическим процессом и РШМ [26–28]. В то же время имеются данные о снижении уровня указанного цитокина у женщин, страдающих ВПЧ-инфекцией [29, 30], и у женщин, подвергшихся процедуре петлевой электрохирургической эксцизии [31].

IL-18 является мощным воспалительным агентом, обладающим иммунорегуляторными свойствами. IL-1 $\beta$  и IL-18 повышают активность NK-клеток, Th1-клеток и, в совокупности с IL-12, стабилизируют синтез IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Однако влияние онкопротеина E6 на IL-18 ведет к деструкции последнего и, помимо этого, E6 и E7 конкурентно связываются с  $\alpha$ -цепью рецептора IL-18 и блокируют активацию NK-клеток [32]. Помимо этого, белки E6 и E7 ингибируют экспрессию гена, кодирующего IL-18 [29, 32]. Белок E5, в свою очередь, связываясь с IL-18, подавляет выработку IFN- $\gamma$  [25]. Имеются данные о том, что по мере прогрессирования патологического процесса уровень сывороточного IL-18 уменьшается [33].

Секрецию цитокинов могут осуществлять мезенхимальные стволовые клетки (MSC), которые, как предполагается, управляют воспалительными процессами, локализованными в том числе в тканях шейки матки. По данным ряда авторов, MSC молодых пациенток ( $28 \pm 2$  года), страдающих ВПЧ-инфекцией, секретируют большее количество цитокинов в острый период воспаления, чем MSC женщин старшей возрастной категории ( $45 \pm 2$  года), что может объяснить наличие большего числа регрессий CIN в молодом возрасте [34]. Цитокины, секретируемые MSC молодых пациенток, принадлежат к Th1–Th17 путям, которые указывают на то, что присутствие ВПЧ-инфекции в ткани шейки матки усиливает механизм иммунного надзора макроорганизма.

Отметим, что развивающееся воспаление и его характер могут отражаться на цитологической картине CIN. В исследованиях у пациенток с тяжелым воспалительным процессом наблюдалось увеличение частоты цитологических аномалий в 12,6 раза и значительное повышение риска развития CIN высокой степени (в 756,5 раза) по сравнению с контрольной группой [29]. Кроме того, проводились исследования по влиянию микробиоты влагалища на уровень цитокинов и хемокинов у пациентов после операции по поводу CIN и у пациентов, находящихся на динамическом наблюдении по поводу указанной патологии. Выявлено снижение количества протеобактерий, *Atopobium vaginae* и *Methylobacteriaceae* после хирургического вмешательства, тогда как количество *Ureaplasma* и *Tenericutes* после операции увеличилось. Уровни провоспалительных цитокинов, включая IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , были значительно повышены в присутствии анаэробной микробиоты и обратно коррелировали с *Lactobacillus*. Уровни TNF- $\alpha$ , IL-10 обратно коррелировали с *L. crispatus*. Уровни IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , макрофагального воспалительного белка-1 $\alpha$  и зотаксина были значительно ниже после операции, при этом снижение уровня зотаксина соотносилось с уменьшением ВПЧ-нагрузки [26].

В качестве маркера CIN может использоваться также фактор транскрипции SOX2/SRY — box 2 (sex determining region Y — box 2), который участвует в развитии и дифференцировке клеток и тканей. Доказано, что SOX2 участвует в онкогенезе и некоторых предраковых поражениях, ответственен за химиорезистентность опухолей и поддержание фенотипа, подобного стволовым клеткам.

В работах 2010 г. сообщалось, что экспрессия SOX2 при CIN высокой степени и плоскоклеточном РШМ выше, чем в нор-

мальном цервикальном эпителии. В нормальной шейке матки SOX2 экспрессируется только в базальном и парабазальном слоях плоского эпителия. В свою очередь, ВПЧ поражает базальные клетки плоского эпителия, резервные клетки в зоне трансформации и кубовидные плоскоклетчатые соединительные клетки в эндоцервиксе, после чего в указанных клеточных структурах возникает экспрессия SOX2. В исследовании биопсийного материала, полученного при петлевой эксцизии, в диспластическом эпителии различали 3 паттерна окрашивания SOX2. При CIN слабой степени тяжести (CIN1) экспрессия SOX2 была обнаружена в базальных/парабазальных слоях клеток и достигала промежуточных слоев клеток. При CIN средней (CIN2) и тяжелой степени тяжести (CIN3) экспрессия SOX2 достигала поверхностных слоев, и интенсивность экспрессии увеличивалась по сравнению с CIN легкой степени тяжести. У некоторых пациентов с CIN2 и у большинства пациентов с CIN3 был распознан паттерн распределения SOX2 со слабой ядерной экспрессией SOX2 или ее отсутствием в базальном/парабазальном слое, а промежуточный и поверхностный слои клеток демонстрировали вариабельную экспрессию SOX2. Ни в одном из поражений цервикальной зоны низкой степени этот паттерн экспрессии не был распознан [20]. Таким образом, распределение SOX2 в ткани шейки матки позволяет оценить тяжесть CIN в биопсийном материале.

Предполагается, что влияние ВПЧ на плоскоклеточные интраэпителиальные преобразования сопряжено с возможным воздействием на апоптотические процессы в клетках [35, 36]. Сам по себе процесс апоптоза является программной клеточной гибелью, т.е. способностью организма поддерживать нормальный гомеостаз в тканях, тем самым отвечая за адекватную дифференцировку клеток [36, 37].

Апоптоз широко известен как запрограммированная гибель клеток, не вызывающая воспалительных реакций. Процесс апоптоза был в центре внимания множества исследований, в результате которых было накоплено множество знаний, которые привели не только к лучшему пониманию фундаментального процесса, но и к эффективным методам лечения заболеваний, сопряженным с изменениями запрограммированной гибели клетки [38]. Апоптоз также способен опосредованно воздействовать на иммунный ответ как локально, так и системно [36, 38]. Важнейшую роль в процессах апоптоза играют белки с внутриклеточным функционалом и ферменты, которые участвуют в активации кластеров дифференцировки [39]. Основными апоптотическими ферментами являются цистеиновые протеинкиназы каспазы [40, 41], которые играют ведущую роль в апоптотических реакциях. Каспазные ферменты определены как основные эффекторы и медиаторы апоптотических взаимодействий [38, 39], колебания которых уже установлены для некоторых тканевых опухолей, а также в периферической крови [41].

На сегодняшний день, наряду с регуляторными факторами, достаточно хорошо определены классические внутренние и внешние сигнальные пути апоптоза. Лекарства и терапевтические меры, разработанные на основе современных представлений об апоптозе, используются уже достаточно давно [36]. Низкомолекулярные индукторы апоптоза клинически использовались для элиминации патологических клеток и, следовательно, для лечения заболеваний, в том числе рака. Биопрепараты с улучшенной апоптотической эффективностью и селективностью, такие как рекомбинантные белки и антитела, активно исследуются, и некоторые из них были одобрены FDA. Апоптоз также продуцирует



мембранно-связанные везикулы, полученные в результате разборки апоптотических клеток, теперь известные как апоптотические тельца. Эти маленькие запечатанные мешочки, содержащие информацию, а также вещества из умирающих клеток, ранее считались мешками для мусора, пока не была обнаружена их способность доставлять полезные материалы в здоровые клетки-реципиенты (например, аутоантигены).

Ход апоптоза упорядоченно регулируется серией сигнальных каскадов при определенных обстоятельствах. Каспазно-каскадная система играет жизненно важную роль в индукции, трансдукции и усилении внутриклеточных апоптотических сигналов. Каспазы, тесно связанные с апоптозом, являются аспартатспецифичными цистеиновыми протеазами и членами семейства IL-1бета-превращающих ферментов. Активация и функция каспаз, участвующих в деликатной системе каспаза-каскад, регулируются различными типами молекул, такими как белок — ингибитор апоптоза, белки семейства Bcl-2, кальпаин и  $Ca^{2+}$ . На основе последних исследований рассмотрены члены семейства каспаз, каспазно-каскадная система и молекулы, регулирующие каспазы, участвующие в апоптозе [29, 31, 37–39]. Считается, что активация апоптотического пути наиболее часто будет происходить через домен CD95 путем последовательного запуска лигандов Fas и TNFRSF6, которые входят в семейство TNF [41]. Параллельно с этим инактивируется комплекс белка-адаптера FADD, что в свою очередь приводит к нарушению сигнального комплекса смерти [33, 41], который находится в тесном взаимодействии с прокаспазами (предшественниками каспаз). После данного этапа наступает разрушение белков клетки, которые являются основными для адекватного функционирования клеточных систем, что приводит к активации внутреннего или внешнего апоптотического пути [33, 38, 39] и позволяет достичь запрограммированной клеточной гибели. Для нарушения последнего этапа и изменений апоптоза в пораженных ВПЧ клетках онкогены вируса оказывают влияние на оба сигнальных пути. Определено, что в ВПЧ-положительных тканях будет нарушаться экспрессивная способность мембраны рецептора смерти из-за инактивации адаптерного белка [36, 39].

Апоптоз может быть запущен сигналами изнутри клетки, такими как генотоксический стресс, или внешними сигналами, такими как связывание лигандов с рецепторами гибели на клеточной поверхности. Нарушение регуляции механизма апоптоза является отличительной чертой рака. Изменение апоптоза ответственно не только за развитие и прогрессирование опухоли, но и за резистентность опухоли к терапии. Большинство противоопухолевых препаратов, применяемых в настоящее время в клинической медицине, используют интактные апоптотические сигнальные пути, чтобы вызвать гибель раковых клеток. Таким образом, дефекты в путях смерти могут привести к лекарственной устойчивости, что ограничивает эффективность терапии. Следовательно, лучшее понимание сигнальных путей апоптотической гибели клеток может повысить эффективность терапии рака и обойти резистентность [37, 40].

Гипоксия является основным признаком микроокружения опухоли, который строго связан с быстрым прогрессированием рака и индукцией метастазирования. Гипоксия ингибирует образование дисульфидных связей и нарушает укладку белков в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР). Стресс в ЭПР вызывает активацию путей реакции несвернутого белка посредством индукции протеинкиназы РНК-подобной киназы ЭПР. В результате уровень фосфорилированного эукариоти-

ческого фактора инициации 2 альфа ( $eIF2\alpha$ ) заметно повышается, что приводит к продвижению проадаптивного сигнального пути за счет ингибирования глобального синтеза белка и селективной трансляции активирующего фактора транскрипции 4 (ATF4). Наоборот, в условиях длительного стресса ЭПР проадаптивный ответ терпит неудачу и наступает апоптотическая гибель клеток. Интересно, что подобно активности митохондрий, ЭПР может также напрямую активировать апоптотический путь через опосредованную ЭПР стрессом утечку кальция в цитоплазму, что приводит к активации эффекторов смерти. Апоптотическая гибель клеток также является результатом опосредованной ATF4-CHOP индукции нескольких проапоптотических генов и подавления синтеза антиапоптотических белков Bcl-2. Продвижение молекулярного понимания перехода опухолевых клеток от адаптации к апоптозу при стрессе ЭПР, вызванном гипоксией, может дать ответы на вопрос о том, как преодолеть ограничения современных противоопухолевых методов лечения. Нацеливание на компоненты путей реакции несвернутого белка может обеспечить более эффективную элиминацию опухолевых клеток и, как следствие, способствовать разработке более перспективных противоопухолевых терапевтических средств [38, 40].

В некоторых исследованиях были показаны результаты, что уровень положительной экспрессии каспазы-3 и p53 при РШМ был значительно выше, чем в группе ЦИН и группе цервицита ( $p < 0,05$ ) [39]. Положительный коэффициент каспазы-3 значительно отличался от гистологической оценки ( $p < 0,05$ ), а положительная экспрессия p53 коррелировала с гистологическим типом и градацией ( $p < 0,05$ ). Таким образом, было определено, что каспаза-3 и p53 могут играть важную роль в возникновении и развитии карциномы шейки матки. Было высказано предположение о том, что высокая экспрессия p53 и низкая экспрессия каспазы-3 тесно связаны с РШМ. Их можно использовать в качестве маркеров злокачественности и инвазивности РШМ [30, 32, 38].

Конечно, апоптотический процесс и его дисфункции при различных заболеваниях человека, включая РШМ, стали предметом обширных научных исследований. Как упоминалось ранее, каспазы считаются ключевыми факторами в осуществлении апоптоза, хотя многие аспекты их роли требуют выяснения. Обнаружено, что нарушение экспрессии или функции инициатора каспазы-8 и каспазы-9 может способствовать образованию/прогрессированию рака, а их инактивация — резистентности к современным подходам к лечению [34–36]. В данном исследовании в качестве экспериментального материала использованы образцы ткани шейки матки человека (нормальные и патологические), в которых колориметрически измерена активность ферментов — каспаз. В результате было установлено, что активность каспазы-9 продемонстрировала наибольшее увеличение по сравнению с контролем в образцах плоскоклеточного CIN1 ( $p < 0,01$ ). Активность уменьшилась в плоскоклеточном CIN3 и даже больше — в образцах рака, но осталась выше, чем в контроле. Таким образом, наблюдаемые изменения в активности каспазы-9 можно объяснить их участием в усилиях ткани шейки матки сопротивляться прогрессированию злокачественного новообразования [39–41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди распространенных предотвратимых раковых заболеваний у женщин самая высокая заболеваемость — у РШМ. Он излечим, если обнаружен на ранней стадии. Однако надежные диагностические и прогностические маркеры,

относящиеся к физиологической и патологической регуляции РШМ, на данный момент недоступны. Поэтому и подход к лечению РШМ остается неизменным в течение нескольких десятилетий, и в настоящее время требуются новые терапевтические стратегии для улучшения результатов, поскольку прогноз неблагоприятный. В последние годы улучшилось понимание взаимодействия опухоли, связанной с ВПЧ и с иммунной системой хозяина, поэтому разработка новых подходов, нацеленных на иммунные контрольные точки, вызвала интерес к использованию иммунотерапии при РШМ.

ВПЧ является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем. Однако лишь небольшой процент ВПЧ-инфекций высокого риска прогрессирует до предраковых поражений шейки матки и до РШМ. В этом обзоре описана роль апоптотических иммунологических процессов на клетки цервикального эпителия. Наше исследование демонстрирует, что особенности цервикальных апоптотических и иммунологических процессов напрямую связаны с влиянием ВПЧ на плоскоклеточные CIN, а также на возможность их прогрессии до РШМ.

#### Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов. The author declares no conflict of interests.

#### Финансирование / Funding source

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и публикации статьи. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Об авторе / About the author

Артёмова Ольга Игоревна / Artemova, O.I. — к. м. н., доцент кафедры, Медицинский институт ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 3247-8930. <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>. E-mail: artyomovaolg@gmail.com

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gizinger O.A., Radzinskiy V.E. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений. *Доктор.Ру*. 2021;20(6):80–86. Gizinger O.A., Radzinskiy V.E. Human papillomavirus: pathogenesis and correction of immune disturbances. *Doctor.ru*. 2021;20(6):80–86. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86
- Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Маслова Т.М. Инновационный подход к терапии пациенток с вирусом папилломы человека высокого риска, применяющих аллокин-альфа. *Медицинский совет*. 2021;(13):199–205. Anokhova L.I., Belokrinitskaya T.Y., Belozertseva E.P., Maslova T.M. An innovative approach to the treatment of high-risk HPV patients using allokina-alpha. *Medical Council*. 2021;(13):199–205. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-13-199-205
- Kang S.D., Chatterjee S., Alam S. et al. Effect of productive human papillomavirus 16 infection on global gene expression in cervical epithelium. *J. Virol*. 2018;92(20):e01261–18. DOI: 10.1128/JVI.01261-18
- Жукова А.Б. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(6):86–97. Zhukova A.B. Squamous intraepithelial lesions of the cervix: a modern view of etiology, pathogenesis, and diagnosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019;68(6):86–97. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD68687-98
- van Zummeren M., Kremer W.W., Leeman A. et al. HPV E4 expression and DNA hypermethylation of CADM1, MAL, and miR124-2 genes in cervical cancer and precursor lesions. *Modern Pathol*. 2018;31(12):1842–1850. DOI: 10.1038/s41379-018-0101-z
- Przybylski M., Pruski D., Millert-Kalińska S. et al. Expression of E4 protein and HPV Major Capsid Protein (L1) as a novel combination in squamous intraepithelial lesions. *Biomedicines*. 2023;11(1):225. DOI: 10.3390/biomedicines11010225
- Косенко И.А., Костевич Г.В., Артемьева Т.П. и др. К вопросу о патогенезе, диагностике и лечении вирус-ассоциированной патологии шейки матки. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017;1:7–18. Kosenko I.A., Kostevich G.V., Artemeva T.P. et al. The question about pathogenesis, diagnosis and treatment, of a virus-associated cervical pathology. *International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2017;1:7–18. (in Russian).
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Эффективность и безопасность люгозоминалмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):132–154. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. et al. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):132–154. (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154
- Mantoani P.T., Siqueira D.R., Jammal M.P. et al. Immune response in cervical intraepithelial neoplasms. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 2021;42(5):973–981. DOI: 10.31083/j.ejgo4205146
- Lugovic-Mihic L., Cvitanovic H., Djakovic I. et al. The influence of psychological stress on HPV infection manifestations and carcinogenesis. *Cell Physiol. Biochem*. 2021;55(S2):71–88. DOI: 10.33594/000000395
- Chaberek K., Mrowiec M., Kaczmarek M. et al. The creation of the suppressive cancer microenvironment in patients with HPV-positive cervical cancer. *Diagnostics*. 2022;12(8):1906. DOI: 10.3390/diagnostics12081906
- Bonin-Jacob C.M., Almeida-Lugo L.Z., Puga M.A.M. et al. IL-6 and IL-10 in the serum and exfoliated cervical cells of patients infected with high-risk human papillomavirus. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248639. DOI: 10.1371/journal.pone.0248639
- Zeng H., Liu M., Xiao L. et al. Effectiveness and immune responses of focused ultrasound ablation for cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Hyperthermia*. 2022;39(1):539–546. DOI: 10.1080/02656736.2022.2052365
- Bonin C.M., Padovani C.T., Ferreira A.M. et al. Predominant overexpression of CD25/FOXP3, IFN-γ, and suppressive cytokines in high-grade lesion samples infected with human papillomavirus. *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 2017;53:53–60. DOI: 10.5935/1676-2444.20170004
- Куценко И.И., Боровиков И.О., Кравцова Е.И. и др. Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения: возможности цитокиноterapiи. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022;4:30–35. Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Kravtsova E.I. et al. Low-grade squamous cell intraepithelial lesion: possibilities of cytokine therapy. *Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections*. 2022;4:30–35. (in Russian). DOI: 10.46393/27826392\_2022\_4\_30
- Alves J.J.P., De Medeiros Fernandes T.A.A., De Araújo J.M.G. et al. Th17 response in patients with cervical cancer. *Oncol. Lett*. 2018;16(5):6215–6227. DOI: 10.3892/ol.2018.9481
- Song D., Li H., Li H., Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer (Review). *Oncol. Lett*. 2015;10(2):600–606. DOI: 10.3892/ol.2015.3295

18. Artaza-Irigaray C., Molina-Pineda A., Aguilar-Lemarroy A. et al. E6/E7 and E6\* from HPV16 and HPV18 upregulate IL-6 expression independently of p53 in keratinocytes. *Front. Immunol.* 2019;10:1676. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01676
19. Pagni R.L., Souza P.D.C., Pegoraro R. et al. Interleukin-6 and indoleamine-2,3-dioxygenase as potential adjuvant targets for Papillomavirus-related tumors immunotherapy. *Front. Immunol.* 2022;13:1005937. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1005937
20. Сафарова И.А., Казиев А.Ю. Роль про- и противовоспалительных цитокинов, а также эндогенных антимикробных пептидов в патогенезе заболеваний шейки матки. *Медицинские новости.* 2018;(5):27–29. Safarova I.A., Gaziev A.Y. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines as well as endogenous antimicrobial peptides in the pathogenesis of cervical disease. *Meditsinskie novosti.* 2018;(5):27–29. (in Russian).
21. Long T., Long L., Chen Y. et al. Severe cervical inflammation and high-grade squamous intraepithelial lesions: a cross-sectional study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021;303(2):547–556. DOI: 10.1007/s00404-020-05804-y
22. Mashi J.M., Ummelen M., Broers J.L.V. et al. SOX2 expression in the pathogenesis of premalignant lesions of the uterine cervix: its histo-topographical distribution distinguishes between low- and high-grade CIN. *Histochem. Cell Biol.* 2022;158:545–559. DOI: 10.1007/s00418-022-02145-6
23. Yellon S.M. Immunobiology of cervix ripening. *Front. Immunol.* 2020;10:3156. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03156
24. Jin B.Y., Campbell T.E., Draper L.M. et al. Engineered T cells targeting E7 mediate regression of human papillomavirus cancers in a murine model. *JCI Insight.* 2018;3(8):e99488. DOI: 10.1172/jci.insight.99488
25. Maver P.J., Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26(5):579–583. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.09.006
26. Lee S.B., Lee S., Park J.Y. et al. Induction of p53-dependent apoptosis by prostaglandin A2. *Biomolecules.* 2020;10(3):492. DOI: 10.3390/biom10030492
27. Jee B., Yadav R., Pankaj S., Shahi S.K. Immunology of HPV-mediated cervical cancer: current understanding. *Int. Rev. Immunol.* 2021;40(5):359–378. DOI: 10.1080/08830185.2020.1811859
28. Ketelut-Carneiro N., Fitzgerald K.A. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis — oh my! The many ways a cell can die. *J. Mol. Biol.* 2022;434(4):167378. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167378
29. Kashyap D., Garg V.K., Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: role in cancer development and prognosis. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2021;125:73–120. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2021.01.003
30. Yu G., Luo H., Zhang N. et al. Loss of p53 sensitizes cells to palmitic acid-induced apoptosis by reactive oxygen species accumulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(24):6268. DOI: 10.3390/ijms20246268
31. Pruski P., Correia G.D.S., Lewis H.V. et al. Direct on-swab metabolic profiling of vaginal microbiome host interactions during pregnancy and preterm birth. *Nat. Commun.* 2021;12(1):5967. DOI: 10.1038/s41467-021-26215-w
32. Fujiwara H., Suzuki M., Morisawa H. et al. The impact of triage for atypical squamous cells of undetermined significance with human papillomavirus testing in cervical cancer screening in Japan. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019;20(1):81–85. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.1.81
33. Wang Z., Chen X., Liu N. et al. A nuclear long non-coding RNA LINC00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis. *Mol. Ther.* 2021;29(1):263–274. DOI: 10.1016/j.yth.2020.09.024
34. Sugiura R., Satoh R., Takasaki T. ERK: a double-edged sword in cancer. ERK-dependent apoptosis as a potential therapeutic strategy for cancer. *Cells.* 2021;10(10):2509. DOI: 10.3390/cells10102509
35. Lee S.B., Lee S., Park J.Y. et al. Induction of p53-dependent apoptosis by prostaglandin A2. *Biomolecules.* 2020;10(3):492. DOI: 10.3390/biom10030492
36. Usyk M., Zolnik C.P., Castle P.E. et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog.* 2020;16(3):e1008376. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008376
37. Villanova L., Carecchia S., De Maria R., Fiori M.E. Micro-economics of apoptosis in cancer: ncRNAs modulation of BCL-2 family members. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(5):962. DOI: 10.3390/ijms19040958
38. Виноградова О.П., Артемова О.И., Андреева Н.А., Епифанова О.В. Изменение факторов иммунного ответа при терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(6):71–77. Vinogradova O.P., Artemova O.I., Andreeva N.A., Epifanova O.V. Changes in immune response factors in therapy of cervical intraepithelial neoplasia. *Siberian Medical Review.* 2022;(6):71–77. DOI: 10.20333/25000136-2022-6-71-77
39. Wright T., Schiffman M., Solomon D. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet. Gynecol.* 2016;103(2):304–309. DOI: 10.1097/01.AOG.0000109426.82624.f8
40. Артёмова О.И., Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии. *Доктор.Ру.* 2022;21(1):54–58. Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Artemova O.I., Epifanova O.V. Cervical stage II intraepithelial neoplasia: antivirals efficacy. *Doctor.Ru.* 2022;21(1):54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58
41. Uijterwaal M., Kocken M., Berkhof J. Posttreatment assessment of women at risk of developing high-grade cervical disease: proposal for new guidelines based on data from the Netherlands. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2019;18(4):338–343. DOI: 10.1097/LGT.000000000000001 D

Поступила / Received: 24.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 09.08.2023