



Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений

О.А. Гизингер, В.Е. Радзинский

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить актуальную информацию по особенностям эпидемиологии, патогенеза поражений шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и сопутствующих иммунных нарушений на основании анализа данных, представленных в поисковых системах Pubmed, Google Scholar, Embase.

Основные положения. Клинические проявления ВПЧ включают развитие неопластических процессов шейки матки, вульвы, вагины, прямой кишки. Основным лечебным подходом при выявлении ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки является удаление пораженных тканей хирургическим путем, что не всегда эффективно, поскольку использование только хирургических процедур в 20–30% случаев приводит к возникновению рецидивов заболевания и персистенции вируса как в обработанных областях, так и в *de novo* регистрируемых очагах поражения. Патогенетические особенности ВПЧ-ассоциированных заболеваний обусловлены эволюционными аспектами развития и взаимодействия в системе «ВПЧ — макроорганизм», связаны с антимикробным потенциалом, активностью Toll-подобных рецепторов 4, 9, балансом Th1/Th2, соотношением вырабатываемых субпопуляциями Т-хелперов цитокинов и сдвигом иммунологической активности в направлении Th2.

Заключение. Препарат Иммуномакс — кислый пептидогликан растительного происхождения, распознаваемый Toll-подобными рецепторами клеток, реализующих иммунный надзор в организме, — активирует противовирусные механизмы иммунного ответа при ВПЧ-инфекции.
Ключевые слова: вирус папилломы человека, иммунитет, неопластические процессы шейки матки, Toll-подобные рецепторы.

Вклад авторов: Гизингер О.А. — разработка концепции статьи, сбор материала, написание обзора, оформление рукописи для публикации; Радзинский В.Е. — редактирование и утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 80–86. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86



Human Papillomavirus: Pathogenesis and Correction of Immune Disturbances

O.A. Gizinger, V.E. Radzinskiy

Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education);
6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Objective of the Review: To present current information on the epidemiology and pathogenesis of cervical conditions associated with human papillomavirus (HPV), and of associated immunodysfunctions, based on the analysis of data from Pubmed, Google Scholar, Embase search systems.

Key Points. Clinical manifestations of HPV include neoplastic processes in cervix, vulva, vagina, and rectum. The primary management of HPV-associated cervical disorders is surgical resection of affected tissue; however, the approach is not always efficient, since where surgical resection is used alone, the recurrence rate is 20–30%; the virus persists not only on treated areas, but also recorded *de novo*. Pathogenic peculiarities of HPV-associated conditions are a result of evolutionary aspects of developments and interactions in the “HPV — microorganism” system; they are dependent on antibacterial potential, activity of Toll-like receptors 4, 9, Th1/Th2 balance, the balance between cytokines expressed by T-helper subpopulations and an immunocompetence shift towards Th2.

Conclusion. Immunomax, an acidic plant peptidoglycane recognisable by Toll-like receptors of cells in charge of immune surveillance in the body, activates antiviral immunity in HPV infection.

Keywords: human papillomavirus, immunity, neoplastic cervical processes, Toll-like receptors.

Contributions: Gizinger, O.A. — developed the concept of the article, collected information, composing the article, approved article for publication; Radzinskiy, V.E. — editing, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: 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

Гизингер Оксана Анатольевна (**автор для переписки**) — профессор кафедры микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. б. н., профессор. 117049, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN: 7205-1836. <https://orcid.org/0000-0001-9302-0155>. E-mail: OGizinger@gmail.com

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>. E-mail: radzinsky@mail.ru

Генитальная папилломавирусная инфекция — одна из самых частых ИППП [1, 2]. ВПЧ обладает тропностью к эпителиоцитам слизистой оболочки аногенитального тракта, верхних дыхательных путей, эпителиоцитов, кожных покровов [1]. К клиническим проявлениям ВПЧ-инфекции относятся доброкачественные, предраковые и раковые образования шейки матки, ануса, вагины, вульвы, полового члена и ротоглотки [2].

Среди ВПЧ-ассоциированных раков у женщин встречаются раки следующих локализаций: шейки матки (49–50%), ануса (14–18%), орофарингеальный рак (14%), рак вульвы (15–16%), вагины (3–4%), прямой кишки (2%) [3, 4]. Рак шейки матки имеет высокую социальную значимость не только среди ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний, но и в целом в структуре онкологической заболеваемости и смертности: по данным 2020 г., он по-прежнему занимает 4-е место среди причин заболеваемости и смертности среди раков у женщин [5]. Рак шейки матки часто диагностируется у женщин репродуктивного и работоспособного возраста.

Недостаточно изученными, хотя и находящимися в поле пристального внимания исследователей и практических врачей, являются данные о ВПЧ-ассоциированных поражениях яичников, мочевого пузыря, почек [3, 6]. Согласно результатам ряда российских и зарубежных исследователей, ВПЧ был обнаружен в 26% случаев в ткани яичников при наличии в них пролиферативного процесса [5, 7]. Тревожным фактом является то, что частота встречаемости ВПЧ в тканях карциномы яичников гораздо выше, чем в контрольных образцах, в среднем на $42,0 \pm 4,12\%$. Типы ВПЧ 16, 18, 45 имеют положительную корреляцию с поздними стадиями рака яичников, в то время как в здоровой ткани яичников типы ВПЧ 6, 11 присутствовали в незначительном проценте случаев [8]. Представлены данные о положительной молекулярно-генетической детекции ВПЧ высокого онкогенного риска при раке мочевого пузыря, когда количество ПЦР-позитивных результатов составило $52,4 \pm 3,10\%$; ВПЧ 16-го типа преобладал в 95,5% гистологических образцов опухоли мочевого пузыря [9].

ВПЧ обнаруживали в 30,3% клеточных образцов рака почек и в 4,1% образцов перитуморальных тканей [10]. Выявлена связь между инфицированием ВПЧ высокого канцерогенного риска и наличием онкомаркеров AFP, CEA, CA 125, CA 19-9 в сыворотке крови у пациенток с опухолевыми процессами репродуктивной системы [11]. С ВПЧ-ассоциированными поражениями эндометрия ситуация принципиально иная. Известно, что в процессе заражения, реинфицирования и распространения из эндоцервикса ВПЧ может инфицировать эндометрий. Число работ, указывающих на такое «поведение» вируса в организме, его эпидемиологические и патогенетические особенности, увеличивается с каждым годом [2].

Гистологические особенности, связанные с персистенцией ВПЧ в эндометрии, представлены широким спектром клеточных изменений: исследуя гистологические препараты некоторых видов аденоквадрозной карциномы эндометрия, специалисты выявили характерные признаки инфицированности ВПЧ: койлоцитоз, папиллярные выпячивания, эозинофильные включения в ядрах, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения [12]. Такие находки заставляют задумываться о роли вируса в канцерогенезе эндометриальных поражений [13].

Частота выявления вируса при хроническом эндометрите и гиперплазии эндометрия различна и, по данным разных авторов, составляет от 9,1% до 46% [12]. Высокий процент выявления и широкий разброс статистических данных

заставляет серьезно задуматься о проблеме распространения и персистенции ВПЧ в организме, позволяет предположить участие вируса в патогенезе некоторых заболеваний репродуктивной системы.

В исследовании E.N. Fedrizzi и соавт. (2004) ВПЧ 16-го и 18-го типов был обнаружен в 8% препаратов с диагностированной карциномой эндометрия, в 10% — при отсутствии патологии эндометрия [8]. Еще больший процент выявления ВПЧ в биопсии тканей эндометрия — 47,2% против 13,2% в группе контроля — зарегистрирован M.A. Abu-Lubad (2020); наиболее часто встречались ВПЧ 16-го (69,7%) и 18-го (15,2%) типов [14].

Важные открытия были сделаны при исследовании патогенетической роли ВПЧ в развитии эндометриоза. В работе P. Oppelt и соавт. ВПЧ высокого и среднего канцерогенного риска найден в очагах эндометриоза в 11,3% случаев [15]. Активация клеточной пролиферации с участием эндометриоидных клеток на фоне экспрессии вирусных антигенов обусловлена повышением активности матриксных металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9) и их тканевых ингибиторов 1-го и 3-го типов. Следствием усиления активности ММР-2 и ММР-9 становится повышение способности эндометриоидных клеток к инвазии при инфицировании ВПЧ [16].

Исследование [17] показало наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска у 13 (18,8%) женщин с 1–2-й стадиями наружного генитального эндометриоза и у 22 (24,4%) с 3–4-й стадиями.

Анализ эпидемиологических особенностей и распространенности ВПЧ среди социально и репродуктивно активных групп населения показывает его высокую частоту в популяции, ассоциацию с тяжелыми, социально значимыми заболеваниями, что обуславливает необходимость разработки эффективных методов, направленных на элиминацию вируса и коррекцию иммунных нарушений при папилломавирусной инфекции.

Основным лечебным подходом после выявления ВПЧ-ассоциированных поражений является деструкция очагов поражения, но поскольку репликация ДНК ВПЧ происходит в клетках базального слоя, удаление пораженных тканей хирургическим путем не всегда эффективно. При предраковых поражениях использование только хирургических процедур в 20–30% случаев приводит к возникновению рецидивов как в обработанных областях, так и в *de novo* регистрируемых [18].

Имеющиеся сведения об иммуносупрессивном действии ВПЧ дают возможность обоснованно использовать методы терапии, влияющие на иммунопатогенез различных клинических форм ВПЧ-инфекции.

КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ — КЛЮЧ К РАЗРАБОТКЕ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ

Роль иммунной системы в патогенезе вирусных инфекций доказана и подтверждена. У пациенток, имеющих в анамнезе иммунные нарушения, ВПЧ-инфекция встречается в 2 раза чаще, скорость канцерогенеза шейки матки выше в 10 раз по сравнению с общепопуляционными показателями [19]. Эволюционные аспекты развития и взаимодействия в системе «ВПЧ — макроорганизм» напрямую связаны с противовирусным потенциалом последнего. В зависимости от состояния факторов колонизационной резистентности инфицирование может приводить как к развитию заболевания, так и к его спонтанному разрешению [20].

Проникая в клетку, вирус использует клеточные системы человека для получения собственных пептидных систем

и репликации своего ДНК. Гены, кодирующие белки вируса, носят название ранних (early), обозначаются E1–E8. E5 облегчает уклонение вируса от иммунного ответа макроорганизма путем нарушения регуляции генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса 1, снижая распознавание Т-цитотоксическими лимфоцитами (клетками с фенотипом CD8+) ВПЧ-инфицированных клеток.

E6 ингибирует interferon regulatory factor 3 (IRF3) — транскрипционный (регуляторный) фактор 3 ИФН, который подавляет экспрессию ИФН-чувствительных генов [21]. E6 и E7 интегрируются в геном клетки-хозяина, вызывают пролиферацию, блокируют противоопухолевые эффекты белков p53 и Rb. Синергизм эффектов pE6 и pE7 регулирует клеточный цикл за счет создания генетических девиаций (pRb и p53), что усиливает пролиферативную активность и выработку белка p16, кодируемого геном-супрессором опухолевого роста *CDKN2*, при снижении процессов апоптотической активности в направлении Вах каспаз, p53-зависимого проапоптотического белка Вах, увеличивающего проницаемость митохондрий и выход из них в цитоплазму цитохрома С [22].

Белок E7 обладает уникальными свойствами, он ингибирует транскрипцию гена, ответственного за синтез распознающего рецептора TLR-9¹ (Toll-подобного рецептора), способного вызывать индукцию ИФН и провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-1β [23]. TLR 1–9 — ключевые молекулы иммунного ответа (врожденного и адаптивного), присутствующие в цитоплазме, распознающие антигенные структуры; они патогенетически связаны с развитием опухоли и ее прогрессией [23].

В патогенезе ВПЧ-инфекции доказана патогенетическая роль TLR-4, 9. Цервикальные эпителиоциты с низкой экспрессией TLR-9 были более чувствительны к инфекции ВПЧ, а клетки цервикального эпителия с высокой экспрессией TLR-9 редко содержали антиген ВПЧ, что обосновывает необходимость поиска средств, повышающих экспрессию TLR-9 для реализации противовирусной защиты [24].

Во время прогрессирования рака шейки матки экспрессия TLR-4 снижается, что может быть связано с гиперэкспрессией p16^{INK4A} — маркера интеграции ВПЧ в клетки хозяина [25].

Понимание роли TLR в патогенетических механизмах персистенции ВПЧ и формировании патологических процессов легли в основу создания нового поколения иммуномодулирующих препаратов, влияющих на механизмы сигналинга и усиления распознавания патогенов структурами врожденного иммунитета, преодоления супрессии и повышения эффективности лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

МЕХАНИЗМЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ, ИНИЦИИРУЕМОЙ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА ИММУНОМАКС

Анализ патогенетической картины заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, показал, что перспективным классом препаратов для лечения папилломавирусной инфекции являются агонисты TLR: TLR-4-, TLR-7-, TLR-8-, TLR-9-агонисты [26]. По механизму действия Иммуномакс — TLR-4-агонист, он способен активировать гены сигнальных путей TLR-3, TLR-4, TLR-9, RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1). Роль Иммуномакса в активации генов RIG-I очень важна, поскольку RIG, являясь продуктом гена человека *DDX58*, участвует в антивирусном ответе системы врожденного иммунитета организма путем распознавания вирусного антигена. RIG-I распознает 5'-трифосфорилированные одноцепочечные РНК, двухцепочечные РНК и короткие фрагменты двухцепочечных РНК, участвует в запуске антивирусного клеточного ответа.

По химической природе это кислый пептидогликан растительного происхождения [27]. Попадая в организм человека, Иммуномакс распознается с помощью TLR иммуноцитов как патоген-ассоциированная молекулярная структура (PAMP), что приводит к активации клеточного иммунного ответа против ВПЧ [28].

Анализ доказательной научной базы по клинико-иммунологической эффективности препарата Иммуномакс позволяет уверенно говорить о его способности комплементарно блокировать элементы pE6- и pE7-опосредованного канцерогенеза (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Ингибирование препаратом Иммуномакс иммуносупрессивного потенциала pE6 и pE7 вируса папилломы человека (ВПЧ) [28–30]²

Immunomax inhibiting of immunosuppressive pE6 and pE7 potential of human papilloma virus (HPV) [28–30]²

Иммунопатогенез папилломавирусной инфекции / Immunopathogenesis of papilloma virus infection	Возможности препарата Иммуномакс в ингибировании иммуносупрессивной активности pE6, pE7 ВПЧ / Immunomax potential in inhibition of immunosuppressive pE6 and pE7 activity of HPV
ВПЧ снижает активность дендритных клеток, что угнетает распознавание вирусных частиц, их процессинг, презентацию Т-лимфоцитам и запуск противовирусного иммунного ответа / HPV reduces dendrite cell activity, thus inhibiting viral particles recognition, processing, presentation to T-cells, and antiviral immune response activation	Повышение эффективности дендритных клеток (ДК), усиление экспрессии ко-активационных с ДК молекул: CD40, CD80, CD86, МНС класса II / Enhanced dendritic cells efficiency, increased expression of molecules: CD40, CD80, CD86, MHC class II
pE6 ингибирует регуляторный фактор 3 ИФН (IRF3), подавляя экспрессию генов, чувствительных к ИФН / pE6 inhibits regulatory factor 3 IFN (IRF3), suppressing expression of IFN-susceptible genes	Стимулирование экспрессии гена IRF3, реализующего иммунный ответ на присутствие ВПЧ / Expression stimulation of IRF3 gene, implementing immune response to HPV

¹ TLR-9 — внутриклеточный рецептор 9, экспрессируется в эндоплазматическом ретикулуме, эндосомах, мультивезикулярных телах и лизосомах, связывает метилированные мотивы ДНК CpG, которые распространены в бактериальной и вирусной ДНК.

² Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение in vitro влияния тестируемой субстанции препарата Иммуномакс® на выработку провоспалительных медиаторов клетками U937 (моноциты человека)». ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 2020.

Иммунопатогенез папилломавирусной инфекции / Immunopathogenesis of papilloma virus infection	Возможности препарата Иммуномакс в ингибировании иммуносупрессивной активности pE6, pE7 ВПЧ / Immunomax potential in inhibition of immunosuppressive pE6 and pE7 activity of HPV
pE6 и pE7 снижают экспрессию TLR-9 / pE6 and pE7 reduce TLR-9 expression	Индукция активности гена, ответственного за синтез TLR-9, распознающих молекулярные структуры ДНК-содержащих вирусов / Activity induction of a gene in charge of synthesis of TLR-9 recognising molecular structures of DNA-containing viruses
pE6 и pE7 блокируют выработку ИФН инфицированной клеткой / pE6 and pE7 block INF expression by an infected cell	Стимулирование экспрессии генов сигнальных путей TLR-3, RIG-I, IRF3, IPS-1, способствующих индукции иммуноцитами ИФН-α / Expression stimulation of signalling genes TLR-3, RIG-I, IRF3, IPS-1 facilitating IFN-α induction with immune cells
pE6 и pE7 снижают выработку провоспалительных цитокинов — ИЛ-8 и ИЛ-18 / pE6 and pE7 inhibit expression of proinflammatory cytokines — IL-8 and IL-18	Прием препарата уже через 2–4 часа усиливает секрецию ИЛ-8, модулирует Th1/Th2-ответ в направлении Th1 / 2-4 hours after drug administration, IL-8 secretion is boosted, Th1/Th2-response is modulated towards Th1

Примечание. Здесь и далее в таблицах: ИЛ — интерлейкин, ИФН — интерферон, TLR — Toll-подобные рецепторы, Th — Т-хелперы.

Note. Here and in tables: IL = interleukin; IFN = interferon; TLR= Toll-like receptors; Th = T-helpers.

ИММУНОТЕРАПИЯ КАК ГЛАВНЫЙ ФАКТОР В КОНЦЕПЦИИ КАНЦЕРОПРЕВЕНЦИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА

ВПЧ-ассоциированный рак шейки матки является одной из основных причин смерти женщин от онкопатологии, но в то же время это в значительной степени предотвратимое заболевание. В августе 2020 г. Всемирная ассамблея ВОЗ поставила цель ликвидировать рак шейки матки, для чего приняла резолюцию, в которой представила врачам стратегию реализации данной цели [31]. В настоящее время

предложено использование агонистов рецепторов врожденного иммунитета TLR в качестве иммуноадьювантов нового поколения, усиливающих противовирусную защиту. Ряд авторов предлагает рассматривать их в качестве перспективных профилактических и терапевтических средств борьбы с инфекционными заболеваниями [32].

Представляется очень важной и своевременной разработка препаратов, способных влиять на активность антибластомных факторов, составляющих основу противоопухолевого иммунитета (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Антибластомные факторы, активируемые препаратом Иммуномакс [28, 30]³
Antineoplastic factors activated by Immunomax [28, 30]³

Антибластомные иммунные факторы / Antineoplastic immune factors		Свойства препарата Иммуномакс / Immunomax characteristics
Клеточные / Cell	НК- и К-клетки / NK- and K-cells	Увеличивает цитолитическую активность НК-клеток в 3 раза через 2–3 часа после применения / Increases cytolytic activity of NK-cells 3-fold 2–3 hours after administration
	Активированные макрофаги / Activated macrophages	Активирует тканевые макрофаги на выработку ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов / Activates tissue macrophages to produce IL-1 and other proinflammatory cytokines
Гуморальные / Humoral	Специфические антитела (иммуноглобулины) / Specific antibodies (immunoglobulins)	Стимулирует образование специфических антител против чужеродных антигенов, в том числе растворимых / Stimulates production of specific antibodies against foreign antigens, including soluble ones
	ИЛ-2 / IL-2	Экспрессия CD69 НК-клетками и лизис опухолевых клеток-мишеней в условиях <i>in vitro</i> эффективнее, чем при использовании ИЛ-2 / CD69 expression by NK-cells and lysis of tumour target cells <i>in vitro</i> are more efficient than with the use of IL-2
	ИЛ-1 / IL-1	Усиливает секрецию цитокинов ИЛ-1, ФНО-α <i>in vitro</i> / Boosts secretion of IL-1, TNF-α <i>in vitro</i>
	Фактор некроза опухоли (ФНО) α / Tumor necrosis factor (TNF) α	
	ИФН / IFN	Стимулирует экспрессию генов сигнальных путей TLR-3, RIG-I, IRF3, IPS-1, способствующих индукции ИФН / Expression stimulation of signalling genes TLR-3, RIG-I, IRF3, IPS-1 facilitating IFN induction

Примечание. Здесь и в таблицах далее: НК-клетки — НК-лимфоциты, натуральные киллеры.

Note. Here and tables below: NK-cells = NK-cells, natural killers.

³ Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение *in vitro* влияния тестируемой субстанции препарата Иммуномакс® на выработку провоспалительных медиаторов клетками U937 (моноциты человека)»...

Канцеропреventивный потенциал препарата Иммуномакс описан в *таблице 3*.

Одни и те же иммунные клетки под действием препарата могут проявлять двойственную активность в отношении опухоли: макрофаги типа M1, дендритные клетки 1-го типа,

нейтрофилы N1 оказывают противоопухолевое действие, а макрофаги M2, дендритные клетки 2-го типа, нейтрофилы N2, наоборот, поддерживают канцерогенез [33, 34]. Поэтому выбор иммуномодулятора должен быть ответственным и научно обоснованным, чтобы не усилить канцерогенез (*табл. 4*).

Таблица 3 / Table 3

Канцеропреventивный потенциал препарата Иммуномакс в условиях *in vitro* и *in vivo* [30]⁴
Immunomax potential *in vitro* and *in vivo* [30]⁴

Модели опухоли / Tumour models	Действие препарата Иммуномакс / Immunomax activity
Агрессивная 4T1 модель метастатического рака молочной железы / Aggressive 4T1 model of metastatic breast cancer	Клиническая эффективность у 30% мышей, у которых <i>in vivo</i> развивался метастатический рак молочной железы с летальным исходом / Clinical efficiency in 30% of mice with <i>in vivo</i> lethal metastatic breast cancer
Клетки миелолейкоза человека линии K562 / Human myeloleukemia cell line K562	После 3-часовой инкубации NK-клеток с препаратом <i>in vitro</i> отмечено усиление способности NK-клеток к лизису клеток миелолейкоза человека линии K562 в 3 и более раза / Following 3-hour incubation of NK-cells with the drug <i>in vitro</i> , we noted at least 3-fold increase in NK-cell activity to lyse human myeloleukemia cell line K562
Модель НСТ-116 (аденокарцинома толстой кишки из American Type Culture Collection) и ТНР-1 (острый моноцитарный лейкоз из American Type Culture Collection) / НСТ-116 model (adenocarcinoma of colon from the American Type Culture Collection) and THP-1 model (acute monocytic leukemia from the American Type Culture Collection)	Препарат способствовал снижению экспрессии миелоидного антигена CD38 ⁺ , свойственного клеткам моноцитарного лейкоза. Выявлена позитивная регуляция транскрипции TLR/RLR-генов паттерн-распознающих рецепторов под действием препарата в опухолевых линиях клеток ТНР-1 и НСТ-116, что демонстрирует возможность коррекции сигнальных механизмов иммунного ответа в опухолевых клетках ТНР-1 и НСТ-116 / The drug promoted expression of myeloid-lineage antigen CD38 ⁺ , typical of monocytic leukemia cells. We noted up-regulation of TLR/RLR-gene transcription of pattern-recognising receptors under the influence of drug in tumour cell lines THP-1 and HCT-116, thus demonstrating possible correction of immune signalling mechanisms in tumour cells THP-1 and HCT-116
Модель клеток моноцитарной лейкемии U937 / Monocytic leukemia cell model U937	Через 24 часа после экспозиции с препаратом в концентрации 100 ЕД/мл культурой клеток гистиоцитарного лейкоза линии U937 отмечено статистически значимое снижение активности митохондрий (на 44%), замедление пролиферации раковых клеток / 24 hours after exposure to drug at a concentration of 100 units/mL at histiocytic leukemia cell culture (cell line U937), we noted statistically significant reduction in mitochondria activity (by 44%), inhibition of tumour cell proliferation

Таблица 4 / Table 4

Поляризация активности ряда клеток иммунной системы с двойственной (проопухолевой и противоопухолевой) активностью при использовании препарата Иммуномакс [28–30]

Activity polarisation of immune cells with double (protumor and antitumor) activity with the use of Immunomax [28–30]

Клетки и процессы, реализуемые с их участием / Cells and associated processes	Проопухолевые эффекты / Protumor effects	Противоопухолевые эффекты / Antitumor effects
Макрофаги / Macrophages	M2 макрофаги / M2 macrophages	Модулирование перехода макрофагов M0 и M2 в состояние M1. Такой переход позволяет данной клеточной популяции осуществлять контроль метастазирования и подавление роста опухоли / Modulation of M0 and M2 transition into M1. Such a transition allows this cell population control cancer spread and inhibit tumour proliferation
Нейтрофильные гранулоциты / Neutrophil granulocytes	N2 фенотип нейтрофильных гранулоцитов / N2 phenotype of neutrophil granulocytes	Модулирование перехода N1 нейтрофилов в N2 фенотип нейтрофильных гранулоцитов / Modulation of N1 transition into N2

⁴ Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение *in vitro* влияния тестируемой субстанции препарата Иммуномакс® на выработку провоспалительных медиаторов клетками U937 (моноциты человека)»; Инструкция по медицинскому применению (Иммуномакс, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, P N001919/02 от 17.10.2011).

⁵ Там же.

Клетки и процессы, реализуемые с их участием / Cells and associated processes	Проопухолевые эффекты / Protumor effects	Противоопухолевые эффекты / Antitumor effects
Дендритные клетки (ДК) / Dendritic cells (DC)	ДК 2-го типа / Type 2 DC	В модели <i>in vitro</i> 4T1 рака молочной железы поляризация дифференцировки популяции ДК2, способствующих росту опухоли, в ДК1, оказывающих на опухоль супрессирующее действие / In <i>in vitro</i> 4T1 breast cancer, differentiation polarisation of DC2 population, facilitating tumour proliferation, into DC1 suppressing the tumour
Полярность ответа Th / Th response polarity	Th2-ответ и выработка Th2-цитокинов / Th2 response and Th2 cytokines	Иммуномакс — агонист TLR-4, способен реполяризовать Th2-ответ в направлении Th1 / Immunomax, a TLR-4 agonist, can re-polarise Th2 response towards Th1
Активация NK-клеток / NK-cell activation	Активация NK-клеток отсутствует / No NK-cell activation	Иммуномакс может усилить высокоцитолитический потенциал NK-лимфоцитов для элиминации опухолевых мутантных клеток / Immunomax can boost highly cytolytic potential of NK-cells to eliminate tumour mutant cells

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотендерулирующий препарат Иммуномакс (агонист TLR-4) обладает широким спектром активности в отношении распознавания ВПЧ и клеток, им пораженных; он способен переводить макрофаги, дендритные клетки (DC) из проканцерогенного в антиканцерогенное состояние, что повышает эффективность его использования в комплексной терапии интраэпителиальных неоплазий шейки матки, ассоциированных с ВПЧ. Терапевтическая схема назначения препарата: вводится внутримышечно по 1 флакону, содержимое которого предварительно разведено в 1 мл воды для инъекций, на 1-й, 2-й, 3-й, 8-й, 9-й и 10-й день лечения⁵.

Мультитаргетное действие Иммуномакса позволяет считать его перспективным для успешного подавления онкогенного потенциала ВПЧ на различных этапах канцерогенеза, а также подтвердить следующие особенности его биологической активности:

- обладает высоким канцеропреентивным потенциалом, что продемонстрировано в условиях *in vitro*;

- может переводить иммуноциты из проопухолевого состояния в противоопухолевое (макрофаги M2 в M1, DC2 в DC1);
- реализует специфическое ингибирование механизмов иммуносупрессии, опосредованной активностью белков E6 и E7 ВПЧ;
- активирует антибластомные факторы, вырабатываемые в ответ на присутствие атипичных клеток.

На фоне лечения препаратом Иммуномакс наблюдалась ликвидация проявлений иммунной недостаточности, прежде всего в клеточном звене иммунной системы: восстанавливались абсолютная концентрация лимфоцитов и численность субпопуляций Т-хелперов (Th); повышались концентрация и функциональная активность NK-клеток; нормализовалось значение иммунорегуляторного индекса; улучшались функциональные характеристики клеточной иммунореактивности; формировалась Th1-девиация функционирования клеточного и цитокинового профиля⁶.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ilhan Z.E., Łaniewski P., Thomas N. et al. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling. *BioMedicine*. 2019; 44: 675–90. DOI: 10.1016/j.biomed.2019.04.028
2. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коссович Ю.М. и др. Хронический эндометрит и ВПЧ: тревожные новости. Роль сочетания ВПЧ-инфекции и хронического эндометрита в патогенезе злокачественных опухолей эндометрия. *Журнал StatusPraesens*. 2012; 3(9): 23–8. [Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kossovich Yu.M. et al. Chronic endometritis and HPV: unsettling news. The role of a combination of HPV infection and chronic endometritis in pathogenesis of endometrium malignancies. *StatusPraesens*. 2012; 3(9): 23–8. (in Russian)]
3. Farhadi A., Behzad-Behbahani A., Geramizadeh B. et al. High-risk human papillomavirus infection in different histological subtypes of renal cell carcinoma. *J. Med. Virol.* 2014; 86(7): 1134–44. DOI: 10.1002/jmv.23945
4. James C.D., Morgan I.M., Bristol M.L. The relationship between estrogen-related signaling and human papillomavirus positive cancers. *Pathogens*. 2020; 9(5): 403. DOI: 10.3390/pathogens9050403
5. Magalhães G.M., Vieira É.C., Garcia L.C. et al. Update on human papilloma virus — part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An. Bras. Dermatol.* 2021; 96(1): 1–16. DOI: 10.1016/j.abd.2020.11.003

6. Волгарева Г.М. Ассоциирован ли рак предстательной железы с вирусами папилломы человека? Возвращаясь к нерешенной проблеме. *Онкоурология*. 2017; 13(3): 124–31. [Volgareva G.M. Is there an association between prostate cancer and human papillomaviruses? Returning to the unresolved problem. *Cancer Urology*. 2017; 13(3): 124–31. (in Russian)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-124-131
7. Видулов Г.Х., Вознесенский С.Л., Фролкин Д.И. ВПЧ и герпес-вирусные инфекции: эпидемиологические, патогенетические и клинико-иммунологические аспекты, принципы диагностики и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020; 14(1): 102–11. [Vikulov G.Kh., Voznesenskiy S.L., Frolkin D.I. HPV- and herpes virus infections: epidemiological, pathogenetic and clinical immunological aspects, principles of diagnosis and therapy. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020; 14(1): 102–11. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.102-111
8. Fedrizzi E.N., de Carvalho N.S., Villa L.L. et al. Study on the prevalence of human papillomavirus (HPV) in samples of endometrial tissue, both normal and with carcinoma, using the PCR technique. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2004; 26(3): 277–87. DOI: 10.1590/S0100-72032004000400003
9. Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А. и др. Иммуногистохимические аспекты рака мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции. *Онкоурология*. 2018; 14(2): 142–54. [Kosova I.V., Loran O.B., Sinyakova L.A. et al. Immunohistochemical characteristics of bladder

⁶ Инструкция по медицинскому применению (Иммуномакс, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения Р N001919/02 от 17.10.2011); Отчет о научно-исследовательской работе «Изучение *in vitro* влияния тестируемой субстанции препарата Иммуномакс® на выработку провоспалительных медиаторов клетками U937 (моноциты человека)»...

- cancer in patients with virus-positive tumors. *Cancer Urology*. 2018; 14(2): 142–54. (in Russian)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-142-154
10. Аракелян Г.А. Материалы 34-го ежегодного конгресса Европейской ассоциации урологов в 2019 г.: обзор онкоурологических тематик. *Онкоурология*. 2019; 15(2): 143–7. [Arakelyan G.A. 34th Annual Congress of the European Association of Urology in 2019: review of oncological urology topics. *Cancer Urology*. 2019; 15(2): 143–7. (in Russian)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-143-147
 11. Мизгай О.В. Связь ВПЧ ВКР с онкомаркерами AFP, CEA, CA 125, CA 19-9 в развитии опухолевых заболеваний. В кн.: Проблемы и перспективы развития современной медицины. Сборник научных статей VI Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых (г. Гомель, 23–24 апреля 2014 года). Т. 2. Гомель; 2014: 38. [Migay O.V. The connection between cancer-associated HPV and AFP, CEA, CA 125, CA 19-9 oncomarkers in development of tumours. In: *Problems and outlooks of modern healthcare. Collection of scientific articles of the VI National scientific and practical conference with participation of international students and young scientists (Gomel, 23–24 April 2014)*. Vol. 2. Gomel; 2014: 38. (in Russian)]
 12. Gentry-Maharaj A., Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract. Res Clin. Obstet. Gynaecol*. 2020; 65: 79–97. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.12.006
 13. Pretorius R.G., Zhang W.H., Belinson J.L. et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2004; 191(2): 430–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.02.065
 14. Abu-Lubad M.A., Jarajreh D.A., Helaly G.F. et al. Human papillomavirus as an independent risk factor of invasive cervical and endometrial carcinomas in Jordan. *J. Infect. Public Health*. 2020; 13(4): 613–18. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.08.017
 15. Oppelt P., Renner S.P., Strick R. et al. Correlation of high-risk human papilloma viruses but not of herpes viruses or Chlamydia trachomatis with endometriosis lesions. *Fertil. Steril*. 2010; 93(6): 1778–86. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.061
 16. Неужкина Т.А., Кныш С.В., Чагина Е.А. и др. Показатели системы интерферонов, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у женщин с папилломавирусной инфекцией в период прегравидарной подготовки. *Российский иммунологический журнал*. 2020; 23(3): 263–70. [Nevezhkina T.A., Knysh S.V., Chagina E.A. et al. Parameters of interferon system, matrix metalloproteinases and related tissue inhibitors in women with papillomavirus infection during preconceptional preparation. *Russian Journal of Immunology*. 2020; 23(3): 263–70. (in Russian)]. DOI: 10.46235/1028-7221-334-POI
 17. Зайнетдинова Л.Ф., Коряушкина А.В., Телешева Л.Ф. Состояние системного иммунитета у женщин с наружным генитальным эндометриозом и ВПЧ. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 22(2–1): 251–3. [Zaynetdinova L.F., Koryaushkina A.V., Telesheva L.F. The condition of systemic immunity in women with external genital endometriosis and human papilloma virus. *Russian Journal of Immunology*. 2019; 22(2–1): 251–3. (in Russian)]
 18. Rosales R., Rosales C. Immune therapy for human papillomavirus-related cancers. *World J. Clin. Oncol*. 2014; 5(5): 1002–19. DOI: 10.5306/wjco.v5.i5.1002
 19. Galloway D.A., Laimins L.A. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Curr. Opin. Virol*. 2015; 14: 87–92. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.09.001
 20. Гизингер О.А., Кононова И.Н., Летяева О.И. Цервикальные неоплазии, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: комплексная терапия. *Врач*. 2014; 12: 70–3. [Gizinger O.A., Kononova I.N., Letyaeva O.V. Cervical neoplasia associated with human papillomavirus infection: a comprehensive therapy. *The Doctor*. 2014; 12: 70–3. (in Russian)]
 21. Yang X., Lu L. Expression of HPV-16 E6 protein and p53 inactivation increases the uterine cervical cancer invasion. *Drug Res. (Stuttg)*. 2015; 65(2): 70–3. DOI: 10.1055/s-0034-1372614
 22. Зенкевич А.А., Шмальц Е.А. Молекулярно-генетические механизмы ВПЧ-индуцированного канцерогенеза. *Научный форум. Сибирь*. 2020; 6(2): 48–51. [Zenkevich A.A., Shmaltz E.A. Molecular and genetic mechanisms of HPV-Induced oncogenesis. *Scientific Forum. Siberia*. 2020; 6(2): 48–51. (in Russian)]
 23. Niebler M., Qian X., Hofler D. et al. Post-translational control of IL-1β via the human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein: a novel mechanism of innate immune escape mediated by the E3-ubiquitin ligase E6-AP and p53. *PLoS Pathog*. 2013; 9: e1003536. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003536
 24. Daud I.I., Scott M.E., Ma Y. et al. Association between toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence. *Int. J. Cancer*. 2011; 128(4): 879–86. DOI: 10.1002/ijc.25400
 25. Yu L., Wang L., Li M. et al. Expression of toll-like receptor 4 is down-regulated during progression of cervical neoplasia. *Cancer Immunol. Immunother*. 2010; 59(7): 1021–8. DOI: 10.1007/s00262-010-0825-1
 26. Amador-Molina A., Hernández-Valencia J.F., Lamoyi E. et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses*. 2013; 5(11): 2624–42. DOI: 10.3390/v5112624
 27. Марковский А.В. Роль некоторых толл-подобных рецепторов в патогенезе злокачественных новообразований. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018; 3: 120–6. [Markovsky A.V. The role of some Toll-like receptors in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2018; 3: 120–6. (in Russian)]
 28. Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Шишкова Н.М. и др. Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия препарата Иммуномакс. *Иммунология*. 2005; 26(2): 111–20. [Ataullakhanov R.I., Pichugin A.V., Shishkova N.M. et al. Cell mechanisms of the immunomodulating action produced by drug Immunomax. *Immunology*. 2005; 26(2): 111–20. (in Russian)]
 29. Ghochikyan A., Pichugin A., Bagaev A. et al. Targeting TLR-4 with a novel pharmaceutical grade plant derived agonist, Immunomax®, as a therapeutic strategy for metastatic breast cancer. *J. Transl. Med*. 2014; 12: 322. DOI: 10.1186/s12967-014-0322-y
 30. Пичугин А.В., Багаев А.В., Чулкина М.М. и др. Иммуномодулятор «Иммуномакс» активизирует дендритные клетки. *Иммунология*. 2015; 36(4): 200–5. [Pichugin A.V., Bagaev A.V., Chulkina M.M. et al. Immunomodulator “Immunomax” activates dendritic cells. *Immunology*. 2015; 36(4): 200–5. (in Russian)]
 31. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2021; 71(3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
 32. Свитич О.А., Лавров В.Ф., Кукина П.И. и др. Перспективы использования агонистов рецепторов врожденного иммунитета и дефектных вирусных интерферирующих частиц в качестве адъювантов нового поколения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(1): 76–86. [Svitich O.A., Lavrov V.F., Kukina P.I. et al. Agonists of receptors of the innate immunity and defective viral particles as new generation of adjuvants. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(1): 76–86. (in Russian)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-76-86
 33. Weagel E., Smith C., Liu P.G. et al. Macrophage polarization and its role in cancer. *J. Clin. Cell. Immunol*. 2015; 6: 338. DOI: DOI: 10.4172/2155-9899.1000338
 34. DeNardo D.G., Andreu P., Coussens L.M. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity. *Cancer Metastasis Rev*. 2010; 29(2): 309–16. DOI: 10.1007/s10555-010-9223-6

Поступила / Received: 11.05.2021

Принята к публикации / Accepted: 09.06.2021