

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-3-155-166>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ I СТЕПЕНИ НА ФОНЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

О.П. Виноградова¹, Н.А. Андреева², О.В. Епифанова¹, О.И. Артёмов³

¹Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии последипломного образования, Пенза, Российская Федерация;

²Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация;

³Научно-исследовательский институт фундаментальных и прикладных исследований Пензенского государственного университета, Пенза, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель — оценка эффективности применения аллоферона при ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) цервикальных неоплазиях I степени на основании анализа цитокинового профиля в цервикальной слизи, а также маркеров апоптоза в эпителиальных клетках шейки матки.

Материалы и методы. В исследование вошли 98 женщин, из них 55 женщин репродуктивного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (Cervical Intraepithelial Neoplasia — CIN), ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и 43 условно здоровые ВПЧ-негативные женщины. Проведена сравнительная оценка факторов цитокинового ответа и маркеров апоптоза в норме и при патологии.

Результаты. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в пользу последних — важный фактор, поддерживающий персистенцию вируса папилломы человека в эпителии шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени. Снижение показателей каспазы-3 и каспазы-9, повышение интерлейкина-18 и, как следствие, активация интерферона-гамма (IFN-γ) на фоне применения аллоферона — благоприятные признаки, способствующие высокой степени элиминации вируса папилломы человека.

Заключение. Полученные в ходе проведённых исследований данные свидетельствуют о высокой степени элиминации папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени на фоне применения иммунопротивовирусной терапии.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция; цервикальная интраэпителиальная неоплазия; цитокины; интерлейкин-18; фактор некроза опухоли альфа; интерферон-гамма; каспазы; вирус папилломы человека; вирусная нагрузка; аллоферон; рак шейки матки; полимеразная цепная реакция; генотипирование; высокий онкогенный риск; аллокин-альфа.

Как цитировать:

Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В., Артёмов О.И. Эффективность применения иммунопротивовирусной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий I степени на фоне папилломавирусной инфекции // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2021. Т. 8, № 3. С. 155–166. doi: 10.17816/2313-8726-2021-8-3-155-166

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-3-155-166>

EFFICACY OF IMMUNOLOGICAL ANTIVIRUS THERAPY FOR PAPILLOMAVIRUS-ASSOCIATED GRADE I CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Ol'ga P. Vinogradova¹, Natal'ya A. Andreeva², Ol'ga V. Epifanova¹, Ol'ga I. Artemova³

¹Penza Institute of Advanced Training of Doctors — Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Penza, Russian Federation;

²Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

³Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Research of the Penza State University, Penza, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: The study aimed to assess the effectiveness of alloferon in human papillomavirus (HPV)-associated cervical neoplasia (grade I) based on the analysis of the cytokine profile in cervical mucus as well as markers of apoptosis in cervical epithelial cells.

MATERIALS AND METHODS: The study enrolled 98 women, including 55 women of reproductive age with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with HPV infection and 43 conditionally healthy women without HPV infection. Factors of cytokine response and markers of apoptosis under normal and pathology conditions were assessed and compared.

RESULTS: The imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, in favor of the latter, is an important factor that supports the persistence of HPV-associated grade I CIN. Reducing caspase-3 and caspase-9, increasing interleukin-18, and subsequent activation of interferon gamma against the background of alloferon use are favorable signs of substantial elimination of the HPV.

CONCLUSIONS: The results of this study show considerable elimination of HPV in patients with grade I CIN when using immunological antivirus therapy.

Keywords: papillomavirus infection; cervical intraepithelial neoplasia; cytokines; interleukin-18; alpha tumor necrosis factor; interferon gamma; caspase; human papillomavirus; viral load alloferon; cervical cancer; polymerase chain reaction; genotyping; serious oncogenic risk; allokina alpha.

To cite this article:

Vinogradova OP, Andreeva NA, Epifanova OV, Artemova OI. Efficacy of immunological antivirus therapy for papillomavirus-associated grade I cervical intraepithelial neoplasia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2021;8(3):155–166. (In Russ).

doi: [10.17816/2313-8726-2021-8-3-155-166](http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-3-155-166)

Received: 04.05.2021

Accepted: 15.07.2021

Published: 15.09.2021

Трудности ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (Cervical Intraepithelial Neoplasia — CIN), встречающиеся в работе практикующих врачей, связаны, во-первых, с отсутствием единых лечебно-диагностических мероприятий для предрака шейки матки и его профилактики, во-вторых, с недостаточным пониманием процессов индуцированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) плоскоклеточных интраэпителиальных повреждений, механизмов действия анти-ВПЧ препаратов и, как следствие, нерациональными способами воздействия на ткань шейки матки.

В связи с этим представляется актуальным разработать и клинически апробировать способ применения этиопатогенетического воздействия на инициирующие факторы и кофакторы онкогенеза с целью создания оптимально радикального эффекта, позволяющего добиться полного регресса патологического очага. Это позволит сократить частоту опухолевой трансформации шейки матки у женщин репродуктивного периода, а также улучшить результаты лечения и повысить качество жизни больных.

Однако до сих пор модель для изучения механизмов канцерогенеза шейки матки, а также цервикальных интраэпителиальных неоплазий остаётся весьма уникальной и часто дискутируемой среди прочих онкогинекологических вопросов [1]. При попадании ВПЧ в организм человека на ранних стадиях процессы инфекционного распознавания, воспаления, клиренса, клеточной гибели взаимосвязаны благодаря управляющему действию системы врождённого иммунитета. Среди эндогенных модифицирующих факторов в генезе малигнизации эпителия шейки матки важную роль играют локальные иммунные механизмы, в частности, цитокиновая регуляция локального иммунного ответа на ВПЧ [2, 3]. Комплекс лимфоидных структур, фагоцитирующие клетки, а также макрофаги стромальных тканей шейки матки, секреторные гуморальные и цитокиновые факторы обеспечивают местную противоифекционную защиту.

Ведущую роль в регуляции иммунного ответа играют цитокины, представляющие собой широкую группу факторов межмолекулярного взаимодействия. К ним относятся интерфероны (IFN), интерлейкины (IL) и ростовые факторы [4, 5]. Доказано, что IL-18, относящийся к провоспалительным цитокинам, самостоятельно (FasL) или посредством IFN- γ (Fas) стимулирует инициализацию процессов апоптоза. Fas/FasL — это рецепторно-лигандная система, лежащая в основе одного из основных рецептор-зависимых путей апоптоза. Основоплагающими факторами противовирусной защиты на ранних этапах иммунных процессов являются натуральные киллеры (natural killer, NK-клетки), осуществляющие быстрый цитолиз при попадании ВПЧ. Несмотря на то что NK-клетки реализуют цитотоксическую реакцию без развёрнутого иммунного ответа, они нуждаются в предварительной активации, регулируемой цитокинами IL-2, IL-15, IL-18 [6].

В цитоплазме NK-клеток содержатся гранулы с белком перфорином (цитотоксином). Именно ему отводится основная роль. В результате стимулированного воздействия при попадании ВПЧ содержимое внутриклеточных гранул NK-клеток выбрасывается во внеклеточное пространство [7, 8]. Перфорин встраивается в мембрану клетки-мишени и образует трансмембранные поры, что приводит к гибели клетки, поскольку содержимое клетки вытекает через эти поры. Таким образом инициируется апоптоз.

Кроме того, IL-18 способен стимулировать выработку IFN- γ . К свойствам IFN- γ относятся индукция антивирусной защиты и антипролиферативное действие за счёт активации клеток моноцитарно-макрофагальной системы и увеличения их ICE-активности (ICE — IL-1-конвертирующий фермент) [5].

Фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) — один из основных представителей группы цитокинов семейства TNF- α , являющийся индуктором апоптоза и воспринимающийся рецепторами, по структуре напоминающими Fas. Данная группа цитокинов обладает как противоопухолевой цитотоксичностью, так и воспалительной и иммунной реактивностью. TNF- α — основной внешний медиатор апоптоза. Некоторыми авторами установлено, что секретируемый моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами фактор некроза опухоли запускает внутриклеточный каскад активации каспаз [9, 10].

Существенную роль в индуцирующих апоптоз механизмах под воздействием трансформирующего действия ВПЧ играют внутриклеточные белки и ферменты, функционально связанные с кластерами дифференцировки (CD). Клеточные каспазы (caspase — cysteine aspartate specific protease) — центральные медиаторы и эффекторы апоптоза, отвечающие за внутриклеточное распространение апоптотического сигнала и за конечную реализацию апоптотической программы. Процесс апоптоза многоэтапный и сопровождается каскадом каспазных реакций [11]. Процесс программированной гибели клетки может идти по двум путям: внешнему и внутреннему. Одно из ключевых звеньев внутреннего, митохондриального пути — каспаза 9, которую активируют её предшественники после повреждения ДНК клетки. Вне зависимости от того, по какому пути идёт апоптоз, его финальным этапом будет активация эффекторной каспазы 3. Нарушение взаимодействий на любом этапе апоптоза может приводить к различным последствиям — от нарушения элиминационных возможностей до прогрессирования в атипию.

В настоящее время исследований об изменении цитокинов, экспрессии каспаз при развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий и данных, оценивающих уровни каспаз и их активности в клетках эпителия шейки матки на этапах развития рака шейки матки (РШМ), почти нет.

Целью данного исследования стало изучение эффективности применения аллоферона при ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазиях I степени на основании анализа цитокинового профиля, а также маркеров апоптоза в цервикальной слизи пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2017–2019 гг. проведено исследование, включившее 98 женщин, обратившихся на амбулаторно-поликлинический приём в г. Пензе. Для проведения исследования женщин разделили на две группы: в 1-ю группу вошли 55 пациенток с верифицированным ВПЧ-позитивным цервикальным интраэпителиальным поражением I степени; остальные 43 женщины с нормальной цитологической картиной, не имевшие ВПЧ и соответственно, по данным онкоцитологии, имевшие категорию NILM, составили группу контроля. Обследование данной группы позволило получить результаты физиологической нормы исследуемых параметров.

Возраст обследованных женщин варьировал от 18 до 49 лет. Так, средний возраст в группе пациенток с CIN I составил $27,05 \pm 0,51$ года, а в группе контроля — $30,41 \pm 1,07$ года.

Проведение исследования согласовано локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии последипломного образования (№ 12 от 17.12.2018 г.), утверждены формы информированного согласия пациента; получено информированное согласие всех пациенток на участие в исследовании и публикации их медицинских данных.

С целью поиска новых подходов к лечению папилломавирусной инфекции оценивали факторы цитокинового ответа и маркеры апоптоза при цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени на фоне папилломавирусной инфекции (1-я группа) и проанализировали их изменения в сравнении с показателями условно здоровых женщин без ВПЧ (группа контроля), имеющих нормальные показатели онкоцитологического мазка с шейки матки и нормальную кольпоскопическую картину.

Критериями включения в группы с патологическим состоянием шейки матки было наличие репликации вирусов ВПЧ высокого риска в цервикальном канале, установленное методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); CIN I, подтверждённые гистологически; отсутствие за последние 6 мес до начала исследования терапии препаратами, которые могли повлиять на результаты исследования; адекватная контрацепция у женщин детородного возраста (использование барьерного метода контрацепции); письменное информированное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании и использование её медицинских данных; зона трансформации 1 или 2-го типа; «нормоценоз» по результатам

оценки нижнего отдела гинекологического тракта; комплаентность пациенток.

Критерии исключения включали возраст младше 18 и старше 49 лет; беременность, лактацию; тяжёлую соматическую патологию; приём лекарственных препаратов, которые могли повлиять на исследуемые показатели; наличие декомпенсированных заболеваний или острых состояний, в том числе сопутствующие психические заболевания; наличие других инфекций, передающихся половым путём; невозможность следовать условиям протокола.

Учитывали критерии выведения из исследования — появление в процессе исследования критериев исключения; индивидуальная непереносимость препарата в ходе исследования; несоблюдение режима приёма препарата; решение пациента прекратить своё участие в исследовании.

Для оценки клеточного состава и выявления атипичных эпителиальных клеток проведено цитологическое исследование мазков с шейки матки у обследуемых женщин. Материал для цитологического исследования — соскоб из цервикального канала, зоны трансформации и с поверхности шейки матки, полученный с помощью одноразовой цервикальной щётки. Окраску цервикальных мазков производили по Папаниколау. Оценку результатов цитологического исследования проводили согласно общим положениям системы информативной классификации Bethesda, разработанной в США в 1988 г. [12].

Выявление и дифференциацию ДНК ВПЧ проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL, согласно рекомендациям производителя — ЦНИИ эпидемиологии (г. Москва). Набор реагентов предназначен для выявления и количественного определения ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типов в клиническом материале. Метод основан на одновременной амплификации участков ДНК ВПЧ и участка ДНК β -глобинового гена, который использовали как эндогенный внутренний контроль, с гибридизационно-флуоресцентной детекцией по конечной точке (формат FEP). В качестве материала для ПЦР-диагностики использовали соскобное отделяемое цервикального канала.

Окончательный диагноз устанавливали с помощью мультифокусной биопсии с подозрительных участков, выявленных при проведении кольпоскопического исследования.

Исследование состояния местного иммунного статуса проводили при заборе цервикальной слизи, а материалом для определения уровней каспазы 3 и каспазы 9 был соскоб клеток из цервикального канала, который получали при использовании одноразовой цервикальной щётки Cervix brush. Цитокины определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА)

набором реагентов Вектор-БЕСТ (г. Новосибирск). Учёт результатов производили по данным стандартной калибровочной кривой, затем подсчитывали концентрацию цитокинов в исследуемых образцах. Результаты выражали в пг/мл.

Для определения уровня экспрессии каспазы 3 и каспазы 9 применяли метод ИФА с набором реагентов компании Cloud-Clone Corp., предназначенный для количественного определения CASP3 сэндвич-методом ИФА в гомогенатах тканей, клеточных лизатах, супернатантах клеточных культур и других биологических жидкостях человека.

Статистическую обработку показателей проводили с использованием методов оценки и с применением программы STATISTICA 9.0. При обработке полученных данных использовалась также описательная статистика; статистический анализ показателей выполняли методом углового преобразования Фишера. Разница между сравниваемыми данными считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исследуемых иммунологических показателей цервикальной слизи у пациенток с CIN I, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), установил общие закономерности при сравнении между собой, а также с группой контроля (табл. 1).

Несмотря на то что IFN- γ обладает прямым антивирусным и иммуностимулирующим действием, при определённых обстоятельствах он может быть иммуносупрессором и фактором, способствующим персистенции ВПЧ [2]. Рядом авторов отмечено, что активация экспрессии генов IFN ВПЧ приводит к повышению содержания IFN- γ в крови пациенток, инфицированных ВПЧ [13]. Наибольшую активацию системы IFN вызывали типы ВПЧ высокого онкогенного риска [14].

Выявлена значимая разница среднего показателя IL-18 в группах с CIN I — $8,97 \pm 0,12$ пг/мл, по сравнению с группой контроля — $8,12 \pm 0,07$ пг/мл.

Нужно отметить, что у пациенток с CIN I при сравнении с группой здоровых женщин ($n=43$) изменения показателей локальной защиты характеризовались повышением концентраций IFN- γ , IL-18 и TNF- α .

Возраст пациенток в обеих группах значимо не различался ($p=0,47$).

Согласно предложенному дизайну исследования, на следующем этапе работы проанализировали маркеры, которые включены в исследование для оценки выраженности процесса апоптоза, — определяли активность каспазы 3 и каспазы 9 в клетках эпителия шейки матки. В доступной литературе найти нормы для показателей каспазы 3 и каспазы 9, полученных методом ИФА-диагностики, не представляется возможным.

В связи с этим для формирования нормальных показателей проведено обследование пациенток из группы

контроля, после чего определена активность каспазы 3 и каспазы 9 в группе пациенток с ВПЧ-ассоциированной CIN I (табл. 2).

В связи с присутствием апоптоза в здоровых клетках для регуляции нормальных процессов полученные значения маркеров в группе контроля свидетельствуют о наличии естественно текущего отмирания, за счёт которого происходит регуляция клеточного обновления в цервикальной зоне.

При определении уровня каспазы 3 и каспазы 9 показатели в группе с CIN I достоверно отличались от таковых в группе контроля. Изменение активности маркеров апоптоза в группе ВПЧ-положительных пациенток с CIN I относительно группы контроля говорит о воздействии ВПЧ на эпителиальные клетки шейки матки путём стимуляции процессов апоптоза. Для активации процесса программированной клеточной гибели по внешнему или внутреннему пути необходимо воздействие триггера на рецепторы клетки. В данном случае такую роль играет ВПЧ. Таким образом, полученные результаты говорят о том, что ВПЧ, проникая в клетку, ещё в эпизомальной форме способен влиять на жизнедеятельность клетки за счёт активации рецепторов смерти на внешней мембране и путём воздействия на митохондрии. Данные взаимодействия приводят к усилению апоптоза как защитной реакции повреждённой клетки, то есть при ВПЧ-ассоциированной CIN I происходит усиление апоптоза

Таблица 1. Уровни цитокинов в цервикальной слизи у обследованных групп женщин, $M \pm m$

Table 1. Cytokine levels in the cervical mucus in the examined groups of women, $M \pm m$

Группа исследования	IFN- γ , нг/мл	IL-18, нг/мл	TNF- α , нг/мл
CIN I ($n=55$)	$123,85 \pm 1,66^{**}$	$8,97 \pm 0,12^*$	$2,76 \pm 0,05$
Группа контроля ($n=43$)	$89,44 \pm 0,85^{**}$	$8,12 \pm 0,07^*$	$2,66 \pm 0,05$

*Достоверное различие между группами (тест Манна-Уитни, $p < 0,05$); **тенденция к возникновению достоверной разницы.

Таблица 2. Уровень каспазы 3 и каспазы 9 в группах исследования — контрольной и CIN I

Table 2. The level of caspase 3 and caspase 9 in the study groups — control and CIN I

Группа исследования	Каспаза 3, нг/мл	Каспаза 9, нг/мл
Группа контроля ($n=43$)	$0,18 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,03$
CIN I ($n=55$)	$2,27 \pm 0,03^*$	$2,31 \pm 0,05^*$

*Активность каспазы достоверно различается между группами (в соответствии с критериями Уилкоксона-Манна-Уитни, $p < 0,05$).

за счёт непрерывной стимуляции рецепторов эпителиальных клеток.

На следующем этапе работы всех пациенток с CIN I (1-я группа) разделили на две равные по численности подгруппы:

- подгруппа 1а — 28 пациенток с CIN I, получавшие терапию препаратом аллоферон (Аллокин-альфа) по схеме согласно протоколу;
- подгруппа 1б — 27 пациенток с CIN I, которые находились под динамическим наблюдением без применения терапии.

Возраст пациенток в обеих подгруппах значительно не различался ($p=0,5941$).

Группу контроля не разделяли на подгруппы.

Аллоферон (Аллокин-альфа) — это олигопептид, активирующий систему естественных киллеров, способный стимулировать распознавание и лизис дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами. Кроме того, аллоферон вызывает индукцию синтеза эндогенных интерферонов, преимущественно IFN- γ , а также активацию цитотоксических Т-клеток CD3+HLA-DR+ даже на фоне снижения абсолютного числа CD3+CD8+ клеток, что важно для реализации противоопухолевого и противовирусного ответа.

После введения аллоферона наблюдаются следующие эффекты.

1. Повышение синтеза IFN- γ с подъёмом его концентрации в цервикальной слизи в 37 раз по сравнению с исходной и в 32 раза по сравнению с группой контроля [15].

IFN- γ активирует эффекторные функции нейтрофилов, макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, так как у этих клеток есть рецепторы к данному интерферону. У них усиливается цитотоксичность, микробцидность, продуцирование цитокинов, нитрооксидных радикалов, супероксидных радикалов, что приводит к гибели внутриклеточных паразитов, в том числе вирусов.

Наряду с этим IFN- γ угнетает противовоспалительный IL-4 и В-клеточный ответ, но усиливает продукцию провоспалительного IL-2, который стимулирует пролиферацию Т-киллеров.

IFN- γ увеличивает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости как 1-го, так и 2-го класса на разных клетках, причём IFN- γ индуцирует экспрессию данных молекул даже на тех клетках, которые конститутивно их не экспрессируют. Это приводит к росту эффективности презентации антигенов и способности распознавания антигенов Т-лимфоцитами и натуральными киллерами.

2. Подъём концентрации IL-1 β в 24 раза по сравнению с исходной [15].

Данный цитокин способен индуцировать NO-синтазы, тем самым повышая производство фагоцитами оксида азота, участвующего в процессах фагоцитоза.

3. Подъём концентрации неспецифической энтеразы в 3,4 раза по сравнению с исходной и в 2,7 раза в сравнении с контролем [15]. Рост активности макрофагов иллюстрирует также повышение концентрации миелопероксидазы.

Неспецифическая энтераза — цитоплазматический фермент дендритных клеток и Т-киллеров, поэтому можно сделать вывод о пропорциональном повышении и их активности.

4. В комплексном лечении тяжёлых дисплазий эпителия шейки матки и рака шейки матки использование аллоферона приводит к значимому снижению содержания иммуносупрессивных белков TGF- β и FOXP3, которые блокируют активацию лимфоцитов и макрофагов, а также усиливают ангиогенез в опухолях.

Следует подчеркнуть, что данные изменения развиваются в местах нахождения инфекционного агента или опухолевой ткани, а не системно.

Наиболее интересным общеиммунным эффектом от применения Аллокина-альфа является рост к 12–18-му дню от начала лечения концентрации CD4 с 32,8 до 50,54% и коррекция иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 с 1,16 до 2,00 [16].

После проведённого лечения все пациентки находились под строгим наблюдением. Им проводили клиническое и цитологическое обследование, а также расширенную кольпоскопию и ВПЧ-тестирование (ВПЧ-тестирование — через 3, 6 и 12 мес после лечения).

Учитывая многочисленные данные том, что доза антигена может оказывать влияние на выраженность и характер иммунного ответа [12], провели изучение взаимосвязей между концентрацией ВПЧ в цервикальных соскобах и показателями местного и системного иммунитета у женщин с CIN I степени до и после лечения.

Вирусная нагрузка ВПЧ претерпевала изменения. Так, среди пациенток в подгруппе динамического наблюдения CIN I (16) у 2 (7%) пациенток отмечено снижение вирусной нагрузки через 3 мес и у 4% пациенток не выявлена ПВИ. В подгруппе 1а вирусная нагрузка снизилась у 14% и у 7% пациенток не определялся ВПЧ. Таким образом, наиболее благоприятные результаты через 3 мес зафиксированы у пациенток, которые применяли противовирусную терапию. При анализе полученных результатов отмечена достоверная разница между подгруппами через 3 и 12 мес (табл. 3).

При анализе результатов вирусной нагрузки в подгруппах через 6 мес получены следующие результаты: в подгруппе 1б у 15% пациенток значения ниже 3 Ig, а у 7% не определён вирус. В подгруппе 1а у 10% пациенток концентрация вируса была ниже, а у 21% пациенток вирус не определился вовсе.

Через 12 мес в подгруппе 1б у 4% пациенток вирусная нагрузка снизилась ниже клинически значимой (менее 3 Ig) и у 11% вирус не был определён. В подгруппе 1а с противовирусным лечением через 12 мес

у 11% женщин снизилась вирусная нагрузка, а у 29% ВПЧ не был определён.

Для удобства интерпретации данных принято понятие «эффективность», которое включало суммарный показатель отсутствия вирусной нагрузки и снижение ниже клинически значимой концентрации (рис. 1).

На рис. 1 видно, что снижение вирусной нагрузки и/или полное исчезновение ВПЧ ВКР в подгруппе, принимавшей лечение, отмечено у 30% женщин через 3 мес и у 63% через 12 мес, в то время как у пациенток другой подгруппы, находящихся под динамическим наблюдением, этот показатель через 12 мес составил не более 20%.

На основе анализа полученных данных установлено, что пациентки из подгруппы 16 с повторно выявленной ПВИ относились к старшей возрастной группе (41–49 лет), имели вредные привычки — курение более 10 сигарет в день, а также отягощённый акушерский анамнез: 2 аборта и более.

Отличительной особенностью цитокинового профиля пациенток с CIN I из подгруппы 1а через 10 дней после лечения аллофероном стало заметное повышение уровня IL-18 — с $8,82 \pm 0,21$ до $12,61 \pm 0,35$ пг/мл. Через 12 мес наблюдения в подгруппе 1а уровень IL-18 несколько снизился, но всё же остался выше исходного показателя.

Во второй подгруппе пациенток с CIN I — 16, находящихся под динамическим наблюдением, уровень IL-18 не менялся как при исследовании через 10 дней, так и через 12 мес и соответствовал исходному показателю — $9,11 \pm 0,10$ пг/мл (рис. 2).

Сниженный уровень IL-18, играющего важную роль в формировании иммунного ответа с участием CD8+ Т-лимфоцитов в цервикальной слизи у пациенток с CIN I, вероятно, связан с иммуносупрессивным действием белка Е6 ВПЧ. Именно белок Е6 связывается с интерлейкином-18, являющимся основным индуктором гамма-интерферона, что приводит к блокаде реакций клеточного цитотоксического иммунитета.

Обращал на себя внимание широкий диапазон колебаний уровня IFN-γ у женщин, применявших аллоферон. Установлено его достоверное повышение у пациенток подгруппы 1а — со $127,32 \pm 2,60$ до $159,65 \pm 4,83$ пг/мл соответственно через 10 дней после лечения в сопоставлении с пациентками подгруппы 16 (рис. 3).

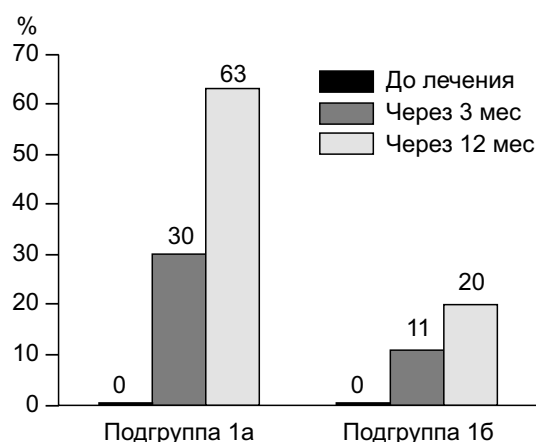


Рис. 1. Оценка эффективности терапии в подгруппах исследования.

Fig. 1. Evaluation of the effectiveness of therapy in the study subgroups.

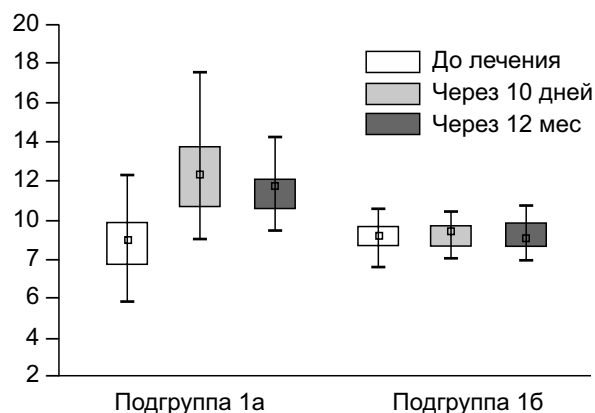


Рис. 2. Концентрация IL-18 в цервикальной слизи исследуемых групп женщин с CIN I, пг/мл.

Fig. 2. The concentration of IL-18 in the cervical mucus of the studied groups of women with CIN I, pg/ml.

Учитывая активирующее влияние IL-18 на синтез IFN-γ и противовирусный иммунный ответ, повышение его уровня через 10 дней после воздействия Аллокина-альфа можно считать положительным моментом терапии.

В некоторых проведённых ранее исследованиях показано, что TNF-α ингибирует пролиферацию здоровых эпителиальных клеток шейки матки, а в случае

Таблица 3. Сравнение показателей у пациенток подгрупп с CIN I

Table 3. Comparison of indicators in patients of subgroups with CIN I

Показатель	CIN I, подгруппы, $M \pm m$	
	1а	16
Вирусная нагрузка Ig ВПЧ/10 ⁵ эпителиальных клеток до лечения	$4,48 \pm 0,10$	$4,47 \pm 0,10$
Вирусная нагрузка Ig ВПЧ/10 ⁵ эпителиальных клеток через 3 мес	$4,52 \pm 0,09$	$4,51 \pm 0,09$
Вирусная нагрузка Ig ВПЧ/10 ⁵ эпителиальных клеток после лечения	$3,31 \pm 0,26^*$	$4,25 \pm 0,21^*$

*Достоверное различие между подгруппами (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$).

инфицирования эпителия ВПЧ 16 и 18 типов тот же TNF- α уже стимулирует пролиферацию поражённых клеток [13].

Недостаточная выработка TNF- α поддерживает длительную персистенцию вируса и обуславливает опухолевую трансформацию эпителиальных клеток, что в свою очередь приводит к формированию цервикального интраэпителиального поражения (рис. 4).

Торможение процессов апоптоза может происходить вследствие постоянного, длительно текущего воздействия на каспазный каскад различных групп цитокинов. Изменения цитокинового профиля в сравнении с показателями здоровых женщин отражены в таблице 4.

При анализе динамики вирусной нагрузки совместно с цитокиновым профилем в группах исследования и с учётом возможности влияния вируса на процессы апоптоза внутри клетки нами определены уровни каспазы 3 и каспазы 9 через 3 и 6 месяцев после лечения и получены следующие результаты (табл. 5).

Интерпретируя результаты значений каспазы 3 и каспазы 9 в подгруппах через 3 и 6 мес, установлено, что все показатели достоверно различались между подгруппами и относительно значений до лечения. При этом значения каспазы 3 и каспазы 9 в подгруппе 16 были ниже их значений за аналогичный период в подгруппе 1а. Нужно отметить, что динамика снижения уровня каспаз 3 и 9 в группе 16 к шестому месяцу наблюдения замедлилась. Если через 3 месяца уровень каспазы 3 в группе 16 снизился на 42% от исходного в сравнении с 22% в группе 1а, то ещё через три месяца в группе 16 снижение составило 14%, а в группе 1а — 12%. Аналогичная, но менее выраженная ситуация и с каспазой 9. Видимо, для более интенсивного лечения необходим повторный курс Аллокина-альфа через три-четыре месяца от начала лечения (табл. 6).

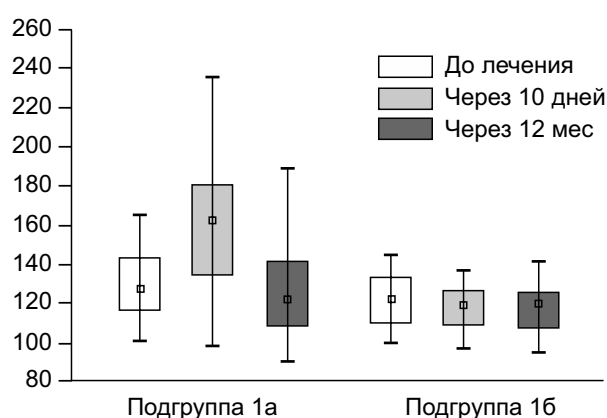


Рис. 3. Концентрация IFN- γ у женщин с CIN I, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией, пг/мл.

Fig. 3. The concentration of IFN- γ in women with CIN I associated with papillomavirus infection, pg/ml.

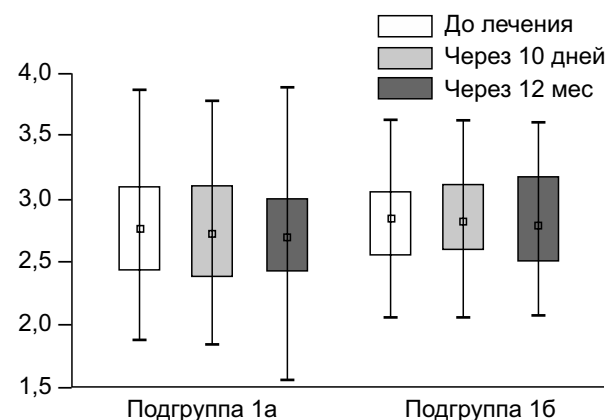


Рис. 4. Концентрация TNF- α в цервикальной слизи исследуемых групп женщин с CIN I, пг/мл.

Fig. 4. The concentration of TNF- α in the cervical mucus of the studied groups of women with CIN I, pg/ml.

Таблица 4. Сравнение показателей групп исследования (изменения цитокинового профиля) с показателями контрольной группы

Table 4. Comparison of the indicators of the study groups (changes in the cytokine profile) with the indicators of the control group

Показатель	Группа контроля (n=43)	CIN I, до лечения	Через 10 дней		Через 12 месяцев		Уровень достоверности			
			подгр. 1а (n=28)	подгр. 16 (n=27)	подгр. 1а (n=28)	подгр. 16 (n=27)	p_1	p_2	p_3	p_4
IFN- γ , нг/мл	89,44±0,85	123,85±1,66	159,65±4,83*	116,46±1,66*	127,23±3,96*	115,68±1,80*	0,0000	0,0974	0,0644	0,002
			p_4	p_1, p_3	p_4	p_2, p_3				
IL-18, нг/мл	8,12±0,07	8,97±0,12*	12,61±0,35*	9,12±0,10*	11,58±0,21	9,10±0,10*	0,0000	0,0000	0,2897	0,001
			p_4	p_1, p_3	p_4	p_2, p_3				
TNF- α , нг/мл	2,66±0,05	2,76±0,05	2,72±0,08*	2,79±0,06*	2,73±0,08*	2,80±0,06*	0,5135	0,5190	0,6000	0,001
			p_4	p_1, p_3	p_4	p_2, p_3				

Примечание. Символом * маркированы значения, имеющие достоверные различия с группой контроля (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$); p_1 — достоверность различий показателей подгруппы 1а с подгруппой 16 через 10 дней ($p < 0,05$); p_2 — достоверность различий показателей подгруппы 1а с подгруппой 16 через 12 мес ($p < 0,05$); p_3 — достоверность различий показателей подгруппы 1а с показателями до лечения ($p < 0,05$); p_4 — достоверность различий показателей подгруппы 16 с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Упомянутый выше белок Е6 наряду с другими белками Е-группы отвечает за репликацию вируса и трансформацию клетки-хозяина. При этом он является протоонкогеном [17]. Применение Аллокина-альфа в составе комплексной терапии рака шейки матки привело к снижению в ткани опухоли концентрации белка Е6 в 8 раз. В группе больных, которым проводилась только стандартная цитостатическая терапия, концентрация белка Е6 в опухоли снизилась всего в 2,5 раза [18]. Возможно, именно способность Аллокина-альфа снижать концентрацию белка Е6 и блокировать его действие объясняет отсутствие прогрессирования CIN, высокий процент нормализации слизистой шейки матки при неполной элиминации ВПЧ в группе 1а [19, 20].

Поскольку при формировании CIN I вирус проникает в эпителиоциты базального слоя и находится в эписомальной форме, это позволяет ВПЧ оставаться не опознанным иммунной системой. По данным некоторых исследователей, цервикальная неоплазия лёгкой степени косвенно указывает на активность иммунной системы, и, возможно, установленный уровень каспаз достаточен для лизиса атипических клеток. Однако под воздействием противовирусного лечения у пациенток процесс лизиса поражённых вирусом клеток многослойного плоского эпителия протекал интенсивнее, так как под воздействием аллоферона происходила активация Т-лимфоцитов

за счёт повышения доступности клеток, поражённых вирусом, о чём свидетельствовало более динамическое снижение уровней каспазы 3 и каспазы 9 в подгруппе 1а.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают изменения в иммунном статусе, происходящие под воздействием ВПЧ. Процесс самоуничтожения клетки многоэтапный и поликаскадный, с участием ряда компонентов жизнедеятельности клетки.

Выявленный дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в пользу последних — важный фактор, поддерживающий персистенцию ВПЧ в эпителии шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени. Повышение уровня цитокина IL-18 свидетельствует о сдвиге в пользу клеточного иммунитета, стимуляции IFN- и Fas-ligand-опосредованного апоптоза, что, вероятно, способствует элиминации ВПЧ.

Защитные механизмы инфицирования здоровых клеток протекают с участием иницирующей каспазы 9 и эффекторной каспазы 3. Снижение значений каспазы 3 и каспазы 9 — благоприятный признак ввиду того, что при отсутствии триггерного воздействия ВПЧ на клетку интенсивность апоптоза уменьшается.

Таблица 5. Сравнение уровня каспазы 3 и каспазы 9 через 3 и 6 месяцев после лечения

Table 5. Comparison of the level of caspase 3 and caspase 9 at 3 and 6 months after treatment

Показатель	Группа контроля (n=43)	CIN I до лечения	Через 3 месяца		Через 6 месяцев		Уровень достоверности			
			п/гр. 1а (n=28)	п/гр. 1б (n=27)	п/гр. 1а (n=28)	п/гр. 1б (n=27)	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
Каспаза 3, нг/мл	0,179±0,02	2,772±0,03*	1,613±0,04* p ₄	2,164±0,05* p ₁ , p ₃	1,391±0,04* p ₄	1,904±0,05* p ₂ , p ₃	0,0308	0,0029	0,001	0,002
Каспаза 9, нг/мл	0,213±0,03	2,311±0,05*	1,474±0,05* p ₄	1,904±0,05* p ₁ , p ₃	1,029±0,05* p ₄	1,673±0,05* p ₂ , p ₃	0,0028	0,001	0,003	0,001

Примечание. Оценку статистической достоверности изменений активности каспазы 3 и каспазы 9 проводили в соответствии с критериями Уилкоксона–Манна–Уитни. Символом * маркированы значения, имеющие достоверные различия с группой контроля (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$); p₁ — достоверность различий показателей подгруппы 1а с подгруппой 1б через 3 мес ($p < 0,05$); p₂ — достоверность различий показателей подгруппы 1а с подгруппой 1б через 6 мес ($p < 0,05$); p₃ — достоверность различий показателей подгруппы 1а с показателями до лечения ($p < 0,05$); p₄ — достоверность различий показателей подгруппы 1б с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 6. Анализ цитологических результатов и выявляемости CIN I в исследуемых группах через 12 месяцев

Table 6. Analysis of cytological results and detectability of CIN I in the study groups after 12 months

Изменение категории по TBS* в результате лечения**	CIN I, подгруппа 1а (n=28)	CIN I, подгруппа 1б (n=27)
CIN I, %	27,90	44,19
NILM, %	72,09	39,53
CIN II, %	0,00	16,27

*Терминологическая система Bethesda; **по данным жидкостной онкоцитологии; NILM — негативный в отношении дисплазии или рака результат.

В ходе исследования проведён анализ эффективности лечения в зависимости от выбранной тактики, показавший, что наибольшая элиминация папилломавирусной инфекции зафиксирована у пациенток, которым проводилось лечение с использованием противовирусного препарата Аллокин-альфа.

Для скорейшей элиминации возбудителя, нормализации кольпоскопической картины и полного выздоровления пациенток можно рекомендовать проведение повторного курса Аллокина-альфа через 3–4 месяца после начала лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / DISCLAIMERS

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку

статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бибнева Т.Н., Муйжнек Е.Л., Роговская С.И., и др. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы // Доктор.Ру. 2016. № 3(120). С. 9–14.
- Свидинская Е.А., Джигладзе Т.А., Зуев В.М. Роль определения молекулярно-генетических маркеров в диагностике и прогнозировании течения заболеваний шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 2. С. 93–98. doi: 10.17650/1994-4098-2010-0-2-93-98
- Zur H.H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in carcinogenesis // J Natl Cancer Inst. 2000. Vol. 92. P. 690–698. doi: 10.1093/jnci/92.9.690
- Fahey J.V., Schaefer T.M., Channon J.Y., Wira C.R. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract // Hum Reprod. 2005. Vol. 20, N 6. P. 1439–1446. doi: 10.1093/humrep/deh806
- Lieberman J.A., Moscicki A.-B., Sumerel J.L., Ma Y., Scott M.E. Determination of cytokine protein levels in cervical mucus samples from young women by a multiplex immunoassay method and assessment of correlates // Clin Vaccine Immunol. 2008. Vol. 15, N 1. P. 49–54. doi: 10.1128/cvi.00216-07
- Bergeron Ch., Ikenberg H., Sideri M., et al. Evaluation of p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology for Managing Women With Abnormal Papanicolaou Cytology: PALMS Study Results // Cancer Cytopathol. 2015. Vol. 123, N 6. P. 373–381. doi: 10.1002/cncy.v123.11
- Зима А.П., Рязанцева И.В., Новицкий В.В. Система фактора некроза опухоли α и его рецепторов в иммунопатогенезе персистентных вирусных инфекций // Иммунология. 2007. № 6. С. 357–361.
- Keppeler D., Lin A., eds. Cervical Cancer: Methods and Protocols. NY : Humana Press, 2015. Series Vol. 1249. Vol. XIV. 413 p. doi: 10.1007/978-1-4939-2013-6
- Виноградова О.П., Артемова О.И. Патогенетические аспекты изменения апоптотической программы при ВПЧ-ассоциированных патологиях шейки матки // Уральский медицинский журнал. 2019. № 15(183). С. 100–106. doi: 10.25694/URMJ.2019.15.21
- Schneider W.M., Chevillotte M.D., Rice C.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses // Annu Rev Immunol. 2014. N 32. P. 513–545. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231
- Вязовая А.А., Куевда Д.А., Трофимова О.Б., и др. Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и оценка физического статуса вирусной ДНК методом ПЦР при поражении цервикального эпителия // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 8. С. 24–26.
- Полонская Н.Ю., Юрасова И.В. Цитологическое исследование цервикальных мазков. Пап-тест. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 168 с.
- Трушина О.И., Новикова Е.Г., Шипулина О.Ю., Романюк Т.Н. Вирусная нагрузка ДНК ВПЧ как прогностический фактор злокачественной прогрессии ПВИ. В кн.: Покровский В.И., ред. Молекулярная диагностика — 2014: сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Москва, 2014. 207 с.
- Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф. Цитокины при неопластических процессах шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска // Российский иммунологический журнал. 2011. Т. 5, № 1. С. 79–81.
- Коновалова Н.В., Храменко Н.И., Величко Л.Н. Клиническое состояние глаз и динамика тканевого иммунитета у больных иридоциклитом под влиянием противовирусного препарата аллокин-альфа // Точка зрения. Восток – Запад. 2017. № 3. С. 57–60.
- Куценко И.И., Боровиков И.О., Дехтяренко Ю.В., Булгакова В.П. Комплексная терапия рецидивирующего генитального герпеса у женщин // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2012. № 5. С. 334–341.
- Dueñas-González A., Lizano M., Candelaria M., et al. Epigenetics of cervical cancer. An overview and therapeutic perspectives // Mol Cancer. 2005. Vol. 4. P. 38. doi: 10.1186/1476-4598-4-38
- Меньшенина А.П., Моисеева Т.И., Ушакова Н.Д., и др. Влияние плазмафереза и неспецифической иммунотерапии на ре-

зультаты лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016. Т. 18, № 7. С. 50–53.

19. Епифанова О.В., Виноградова О.П., Андреева Н.А. Особенности консервативной иммунопротивовирусной терапии пациентов с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпители-

альными неоплазиями I степени // Акушерство и гинекология. 2020. № 3. С. 174–180.

doi: 10.18565/aig.2020.3.174-180

20. Хаитов Р. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 204–207.

REFERENCES

1. Bebnova TN, Muizhnek EL, Rogovskaya SI, et al. Cervical neoplasia: new approaches to pathogenesis-oriented treatment. *Doctor.Ru*. 2016;(3):9–14. (In Russ).
2. Svidinskaya EA, Dzhibladze TA, Zuev VM. Role of determination of molecular genetic markers in diagnostics and prognosis of cervical diseases course. *Tumours of female reproductive system*. 2010;(2):93–98. (In Russ). doi: 10.17650/1994-4098-2010-0-2-93-98
3. Zur HH. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:690–698. doi: 10.1093/jnci/92.9.690
4. Fahey JV, Schaefer TM, Channon JY, Wira CR. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract. *Hum Reprod*. 2005;20(6):1439–1446. doi: 10.1093/humrep/deh806
5. Lieberman JA, Moscicki A-B, Sumerel JL, Ma Y, Scott ME. Determination of cytokine protein levels in cervical mucus samples from young women by a multiplex immunoassay method and assessment of correlates. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(1):49–54. doi: 10.1128/cvi.00216-07
6. Bergeron Ch, Ikenberg H, Sideri M, et al. Evaluation of p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology for Managing Women With Abnormal Papanicolaou Cytology: PALMS Study Results. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(6):373–381. doi: 10.1002/cncy.v123.11
7. Zima AP, Ryazantseva IV, Novitsky VV. The system of tumor necrosis factor and its receptors in immunopathogenesis of persistent viral infections. *Immunology*. 2007;(6):357–361. (In Russ).
8. Keppler D, Lin A, eds. *Cervical Cancer: Methods and Protocols*. NY: Humana Press; 2015. XIV. 413 p. doi: 10.1007/978-1-4939-2013-6
9. Vinogradova OP, Artemova OI. Pathogenic aspects of apoptotic program change during HPV-associated pathologies of cervix. *Ural Medical Journal*. 2019;(15):100–106. (In Russ). doi: 10.25694/URMJ.2019.15.21
10. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*. 2014;(32):513–545. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231
11. Vyazovaya AA, Kuyevda DA, Trofimova OB, et al. The identification of viruses of human papilloma of high carcinogenic risk and evaluation of physical status of viral DNA using technique of polymerase-chain reaction under affection of cervical epithelium. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;(8):2426. (In Russ).
12. Polonskaya NYu, Yurasova IV. Cytological examination of cervical smears. PAP test. Moscow: GEOTAR-Media; 2018.168 p. (In Russ).
13. Trushina OI, Novikova EG, Shipulina OYu, Romanyuk TN. Viral load of HPV DNA as a prognostic factor of malignant progression of PVI. In: V.I. Pokrovsky, ed. *Molecular diagnostics — 2014: Proceedings of the VIII All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation*. Moscow; 2014. (In Russ).
14. Abramovskikh OS, Dolgushina VF, Telesheva LF. Cytokines in neoplastic processes of the cervix associated with the human papilloma virus of high carcinogenic risk. *Russian journal of immunology*. 2011;5(1):79–81. (In Russ).
15. Konovalova NV, Khramenko NI, Velichko LN. Clinical eye condition and tissue immunity dynamics of patients with iridocyclitis under the influence of antiviral drug allokina-alpha. *Point of View. East–West*. 2017;(3):57–60. (In Russ).
16. Kutsenko II, Borovikov IO, Dekhtyarenko YuV, Bulgakova VP. Complex therapy of recurrent genital herpes in women. *RUDN Journal of Medicine*. 2012;(5):334–341. (In Russ).
17. Dueñas-González A, Lizano M, Candelaria M, et al. Epigenetics of cervical cancer. An overview and therapeutic perspectives. *Mol Cancer*. 2005;4:38. doi: 10.1186/1476-4598-4-38
18. Men'shenina AP, Moiseeva TI, Ushakova ND, et al. Plasmapheresis and nonspecific immunotherapy effects on treatment of patients with locally advanced forms of cervical cancer. *Zhurnal nauchnykh statei «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. 2016;18(7):50–53. (In Russ).
19. Epifanova OV, Vinogradova OP, Andreeva NA. Immune antiviral drug therapy in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia grade I. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(3):174–180. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2020.3.174-180
20. Khaikov R. *Immunology: structure and functions of the immune system: a textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. P. 204–207. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Виноградова Ольга Павловна**, д.м.н., профессор;
адрес: 440060, г. Пенза, ул. Стасова, 8А, Россия;
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9094-8772>;
e-mail: o_vinogradova69@mail.ru

Андреева Наталья Анатольевна, к.м.н.;
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2207-7039>;
e-mail: andreeva_77@list.ru

Епифанова Ольга Викторовна, ассистент;
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3961-809X>;
e-mail: epifanova.vrt@gmail.com

Артёмова Ольга Игоревна, младший научный сотрудник;
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4996-026X>;
e-mail: artyomovaolg@gmail.com

AUTHORS INFO

***Ol'ga P. Vinogradova**, M.D., Dr. Sci. (Med.), professor;
address: 8A Stasov str., Penza, 440060, Russian Federation;
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9094-8772>;
e-mail: o_vinogradova69@mail.ru

Natal'ya A. Andreeva, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2207-7039>;
e-mail: andreeva_77@list.ru

Ol'ga V. Epifanova, MD, assistant;
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3961-809X>;
e-mail: epifanova.vrt@gmail.com

Ol'ga I. Artemova, MD, junior researcher;
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4996-026X>;
e-mail: artyomovaolg@gmail.com